



**FACULTAD DE MEDICINA**  
**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

## **GRADO EN MEDICINA**

### **TRABAJO FIN DE GRADO**

**Uso de las terapias avanzadas en la Enfermedad de Parkinson  
en el HUMV**

**Use of advanced therapies in Parkinson's disease at HUMV**

**Autora: Marta Santa Cruz Carrera**

**Director: Jon Infante Ceberio**

**Codirectora: María Sierra**

**Santander, Junio 2021**

# ÍNDICE

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
3.1. LA ENFERMEDAD DEL PARKINSON .....	3
3.1.1. <i>Epidemiología y etiología</i> .....	3
3.1.2. <i>Anatomía patológica</i> .....	3
3.1.3. <i>Fisiopatología de la enfermedad</i> .....	4
3.1.4. <i>Clínica</i> .....	5
3.1.5. <i>Diagnóstico</i> .....	6
3.2. TRATAMIENTO EN LAS FASES INICIALES.....	7
3.2.1. <i>Levodopa</i> .....	7
3.2.2. <i>Agonistas dopaminérgicos</i> .....	8
3.2.3. <i>IMAOB</i> .....	9
3.2.4. <i>ICOMT</i> .....	9
3.3. ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA .....	10
3.4. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN ETAPAS AVANZADAS.....	11
3.5. TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA.....	12
3.5.1. <i>Estimulación cerebral profunda</i> .....	13
3.5.2. <i>Infusión continua de apomorfina</i> .....	14
3.5.3. <i>Duodopa o infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa</i> .....	16
3.6. SELECCIÓN DE PACIENTES PARA TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA.....	17
<b>4. HIPÓTESIS.....</b>	<b>20</b>
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>20</b>
6.1. IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS CASOS .....	20
6.2. VARIABLES CLÍNICAS.....	21
6.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	22
<b>7. RESULTADOS .....</b>	<b>23</b>
7.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN EL MOMENTO DE LA INDICACIÓN DE LA TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA.....	23
7.1.1. <i>Características demográficas</i> .....	24
7.1.2. <i>Características clínicas</i> .....	25
7.1.3. <i>Tratamiento</i> .....	26
7.2. SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES DURANTE EL USO DE LA TSL.....	27
7.2.1. <i>Mantenimiento, complicaciones y suspensión</i> .....	28
<b>8. DISCUSIÓN .....</b>	<b>31</b>
<b>9. CONCLUSIONES .....</b>	<b>37</b>
<b>10. AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>38</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>39</b>

## 1. RESUMEN

**Introducción:** El tratamiento de la enfermedad de Parkinson es sintomático, basándose en sus primeras etapas en fármacos dopaminérgicos. Con el tiempo éstos pueden perder eficacia y/o producir efectos adversos, siendo necesario recurrir a terapias de segunda línea (TSL): estimulación cerebral profunda (ECP), infusión continua de apomorfina (APO) y Duodopa (DD). Las TSL tienen diferentes contraindicaciones y beneficios potenciales, individualizándose su indicación.

**Objetivos:** Analizar el uso de las TSL en los pacientes con enfermedad de Parkinson Avanzada en el HUMV en el periodo comprendido entre 2007-2020.

**Materiales y métodos:** Los pacientes se seleccionaron a partir del registro de terapias avanzadas de la UTM del Servicio de Neurología del HUMV. Se revisaron las historias clínicas electrónicas desde la aplicación Altamira.

**Resultados:** Se identificaron 67 procedimientos. La TSL más empleada fue la ECP (46%), seguida de la APO (30%) y DD (24%). La edad media de inicio de la TSL fue de 68 años. Los pacientes sometidos a ECP eran más jóvenes, tenían más discinesias (97%) y no presentaban bloqueos en ON ni deterioro cognitivo; los pacientes con APO no presentaban delirios ni alucinaciones; los pacientes con DD eran mayores, tenían más deterioro cognitivo y un 69% no era apto para otras TSL. El 24% de los pacientes abandonó la TSL (60% APO, 25% DD). Casi un 20% necesitó dos TSL diferentes, de manera simultánea en el 7,5% de los pacientes.

**Conclusiones:** La edad, la presencia de deterioro cognitivo, de síntomas psicóticos o de bloqueos en ON, y las preferencias del paciente son las principales variables que se tienen en cuenta al elegir la TSL. La ECP es la terapia preferida por médicos y pacientes, la APO la que mayor tasa de abandonos tiene y la Duodopa la más empleada cuando las anteriores fallan o no están indicadas.

**Palabras clave:** Enfermedad de Parkinson, terapias avanzadas, estimulación cerebral profunda, duodopa, infusión continua apomorfina.

## 2. ABSTRACT

**Introduction:** The treatment of Parkinson's disease is symptomatic, based in its early stages on dopaminergic drugs. Over time these may lose efficacy and/or produce adverse effects, making it necessary to resort to second-line therapies (SLT): deep brain stimulation (DBS), continuous infusion of apomorphine (APO) and Duodopa (DD). SLT have different contraindications and potential benefits, and their indication is individualized.

**Objectives:** To analyze the use of SLT in patients with advanced Parkinson's disease at HUMV in the period from 2007-2020.

**Materials and Methods:** The patients were selected from the registry of advanced therapies of the UTM of the Neurology Service of HUMV. The electronic clinical histories were revised from de Altamira application.

**Results:** A total of 67 procedures were identified. The most commonly used SLT was DBS (46%), followed by APO (30%) and DD (24%). The mean age of onset of SLT was 68 years. Patients undergoing DBS were younger, had more dyskinesias (97%) and had no ON blocks or cognitive impairment; APO patients had no delusions or hallucinations; DD patients were older, had more cognitive impairment and 69% were ineligible for other SLTs. 24% of patients dropped out of SLT (60% APO, 25% DD). Almost 20% needed two different SLTs, simultaneously in 7.5% of patients.

**Conclusions:** Age, presence of cognitive impairment, psychotic symptoms or ON blocks, and patient preferences are the main variables taken into account when choosing SLT. DBS is the therapy preferred by physicians and patients, APO the one with the highest dropout rate and Duodopa the most used when the previous ones fail or are not indicated.

**Key words:** Parkinson's disease, advanced therapies, deep brain stimulation, duodopa, continuous infusion apomorphine.

### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1. LA ENFERMEDAD DEL PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es el segundo proceso neurodegenerativo más frecuente, por detrás de la enfermedad de Alzheimer, cuya prevalencia en las últimas décadas ha ido en aumento (1). Se trata de un trastorno complejo y de presentación heterogénea, aunque principalmente se caracteriza por una alteración del movimiento consistente en un síndrome rígido-acinético con temblor de reposo (2). La clínica más llamativa y descrita es la motora, pero los pacientes presentan también manifestaciones no motoras entre las que se encuentran la afectación autonómica y cognitiva, entre otras.

##### 3.1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Con una incidencia de 10-18 casos por cada 100.000 habitantes cada año (2), esta enfermedad aparece generalmente en edades avanzadas con un ligero predominio masculino (2:1) (3). Su mortalidad, aunque superior a la de la población general, ha disminuido gracias a los avances en el tratamiento. La mayoría de los casos de EP son esporádicos, apareciendo principalmente en la población envejecida; sin embargo se puede diagnosticar en personas más jóvenes (<40 años), teniendo estos mayor probabilidad de presentar un componente genético. (2, 3)

Su etiopatogenia actualmente es desconocida, pero se cree que tanto los factores genéticos como los ambientales tienen un papel importante en el proceso. El envejecimiento es el principal factor de riesgo conocido para desarrollar esta patología. Otro de los pilares de la etiopatogenia de la EP es la genética y, aunque los casos con herencia mendeliana son escasos (8-10%) (2), cada vez se sabe más acerca de la influencia de determinados genes en el riesgo de padecer la enfermedad. La mutación más prevalente encontrada en los pacientes con inicio precoz de la enfermedad se encuentra en el gen PARK (PARK2), mientras que el gen más frecuente en las formas familiares autosómico dominantes es el gen LRRK2. Existen además más de 20 *loci* de susceptibilidad genética que están relacionados con un aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad. En cuanto a los factores ambientales, parece que tanto la ingesta de agua de pozos, como la exposición a herbicidas o insecticidas y los traumatismos craneo-encefálicos repetidos aumentan la incidencia, mientras que el tabaco, la cafeína y los AINEs podrían ser factores protectores. (2, 3)

##### 3.1.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Se ha demostrado la asociación de esta patología con la muerte celular progresiva de las neuronas dopaminérgicas principalmente en la *pars compacta* de la sustancia negra, lo que conlleva un déficit dopaminérgico en el núcleo estriado alterando así el correcto funcionamiento de los circuitos motores de los ganglios basales. Otro de los aspectos característicos, que no patognomónico, de la EP a nivel molecular es la presencia en la histología de los llamados Cuerpos de Lewy (CL) en las neuronas y Neuritas de Lewy (NL)

en las neuronas. Ambos están formados por el depósito de  $\alpha$ -sinucleína en forma de oligómeros como consecuencia de una alteración en su plegamiento. (1, 2)

El estudio de la distribución de los depósitos de  $\alpha$ -sinucleína en el sistema nervioso y otras estructuras permitió a Braak et al. delimitar seis estadios para clasificar neuropatológicamente la enfermedad. En el estadio I se ven afectados el bulbo olfatorio, el núcleo motor del vago y el plexo mientérico; en el estadio II el locus ceruleus; en el estadio III se afecta la sustancia negra (SN), el núcleo basal y la amígdala; en el estadio IV ya hay afectación de la mesocorteza y en el V y VI de la neocorteza. Según esta clasificación, los síntomas motores característicos de la EP debutarían en el estadio III, cuando encontramos CL en las neuronas de la SN, mientras que los síntomas no motores ya podrían estar presentes desde las primeras fases. Por lo tanto se podría hacer una división general entre enfermedad preclínica o prodrómica (con pocos síntomas que pasan más desapercibidos, generalmente autonómicos) en las tres primeras fases; y posteriormente enfermedad clínica, cuando los síntomas motores son más evidentes y permiten el diagnóstico. A pesar de esto, aunque esta clasificación es útil para homogeneizar los conceptos e informes neuropatológicos, la severidad clínica de los pacientes con parkinsonismo no siempre se correlaciona con la distribución de depósitos de CL ni la pérdida neuronal, además de que hasta en un 15% de los casos la progresión de la enfermedad no sigue este patrón. (1, 2)

### **3.1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD**

La base de la fisiopatología de esta enfermedad es la alteración de la función de los circuitos que tienen lugar en los ganglios de la base. El núcleo estriado, formado por el núcleo caudado y el putamen, actúa como la puerta de entrada al sistema, mientras que el conjunto formado por la sustancia negra reticulada y el globo pálido interno (SNr/GPi) serían la vía de salida hacia el tálamo y corteza. Tanto las proyecciones del estriado como las del complejo SNr/GPi son gabaérgicas, por lo que tienen un efecto inhibitorio. (3, 4)

El paso de información por los ganglios basales entre estos dos complejos se lleva a cabo por dos vías, denominadas vía directa e indirecta. En la vía directa, las neuronas espinosas del núcleo estriado proyectan sus terminaciones sobre el complejo de salida, inhibiéndolo. Por lo tanto, la inhibición que este complejo efectúa sobre el tálamo se ve anulada, permitiendo a este estimular la corteza cerebral mediante las fibras tálamo-corticales para facilitar el movimiento. (3, 4)

Por otro lado, en la vía indirecta las neuronas gabaérgicas del núcleo estriado se proyectan sobre el globo pálido externo, que a su vez también posee neuronas secretoras de GABA que inhiben al núcleo subtalámico. De esta manera desaparece la inhibición del núcleo subtalámico, permitiendo así que cumpla su función excitadora sobre el complejo de salida. El resultado final consiste en una disminución de la actividad del tálamo, frenando así la actividad cortical motora. (3, 4)

El equilibrio entre ambas vías asegura el correcto funcionamiento de los circuitos motores. En esta modulación participa la vía nigroestriada, formada por la SNc y el

núcleo estriado. Las neuronas dopaminérgicas de la SNc se proyectan sobre el caudado y el putamen, cuyas neuronas expresan dos tipos de receptores dopaminérgicos (D1 y D2); dependiendo sobre qué receptores actúen las terminaciones nigroestriales, la respuesta obtenida será diferente: cuando se estimulan los receptores D1 se favorece la vía directa, y por lo tanto el movimiento, mientras que los receptores D2 favorecen la vía indirecta. Se postula que la dopamina estimula D1 e inhibe D2, facilitando por tanto la realización de los movimientos. Como ya se ha comentado, en la EP existe un déficit de neuronas dopaminérgicas en el SNc, lo que deriva en una reducción del efecto excitatorio sobre la corteza cerebral, dificultando así la capacidad para iniciar movimientos. (4)

Este defecto dopaminérgico también afecta al funcionamiento de la vía mesolímbica, relacionándose de esta manera con los síntomas psíquicos comúnmente encontrados en los pacientes afectados de EP. (2)

### **3.1.4. CLÍNICA**

Clásicamente cuando se describe la clínica de la EP se describen tres síntomas fundamentales: hipocinesia/acinesia, temblor de reposo y rigidez. Aunque esto sea lo más característico y lo que suele llevar al diagnóstico del paciente, en los años anteriores presentan una serie de síntomas no motores que pueden ser menos específicos y menos reconocibles. Por tanto, se puede hablar de dos fases en la EP: premotora o prodómica, y motora. (5, 6)

### **MANIFESTACIONES NO MOTORAS**

Estas manifestaciones pueden aparecer hasta 10 años antes del diagnóstico (5), y actualmente el reconocimiento de estos síntomas está aumentando ya que su prevalencia es bastante elevada y conllevan un impacto en la calidad de vida del paciente. (3)

Esta etapa clínica se asocia con los dos primeros estadios de Braak. Los síntomas incluidos en este grupo son muy variados, pudiendo dividir los más comunes en (2, 5):

- Síntomas neuropsiquiátricos: depresión, ansiedad, apatía, alucinaciones visuales, trastorno del control de impulsos (sobre todo en pacientes tratados con agonistas de receptores dopaminérgicos). La psicosis y demencia son frecuentes en etapas avanzadas de la enfermedad, apareciendo esta última hasta en el 80% de los pacientes con una evolución clínica de 15-20 años. (2)
- Trastornos del sueño: es frecuente el trastorno del sueño REM, cursando sin atonía. También pueden presentar hipersomnia diurna, insomnio o síndrome de piernas inquietas.
- Síntomas sensitivos: hiposmia, debida al depósito de CL en el bulbo olfatorio en las primeras etapas de la enfermedad, dolor y trastornos visuales.
- Disfunción autonómica: es bastante frecuente la hipotensión ortostática, aunque si es muy grave puede orientar a otros parkinsonismos como la atrofia

multisistémica. También aparece polaquiuria con urgencia miccional por hiperactividad del detrusor, estreñimiento, disfunción sexual y gastroparesia.

## **MANIFESTACIONES MOTORAS**

Se estima que, para que puedan aparecer los síntomas motores, tienen que haber degenerado aproximadamente el 80% de las neuronas dopaminérgicas del sistema nigroestriatal. Habitualmente aparecen después del estadio III de Braak, cuando la sustancia negra ya se ve afectada. Como se ha mencionado anteriormente, los signos cardinales típicos de la enfermedad son (2, 5):

- Bradicinesia: inicialmente se puede apreciar dificultad para la realización de movimientos finos, con disminución de la velocidad y amplitud con los movimientos repetitivos. También se encuentran disminuidos los movimientos automáticos y el braceo al andar, la cara es inexpressiva, presentan hipofonía y el parpadeo es escaso.
- Rigidez: característicamente se aprecia en todo el arco del movimiento y en forma de “rueda dentada”.
- Temblor: se trata de un temblor de reposo de predominio distal en las extremidades, con una frecuencia que oscila típicamente entre 4-6 Hz. Otro aspecto característico es su inicio asimétrico, ya que suele empezar en una mano y posteriormente pasa a la pierna de ese mismo lado, antes de afectar a la otra mano.

Otras alteraciones motoras que suelen aparecer más tardíamente en la EP son las alteraciones de la marcha y las caídas, por pérdida de los reflejos posturales del tronco. La marcha parkinsoniana se describe como una dificultad al iniciar la marcha, con pasos cortos y giros descompuestos en varios pasos pequeños. También son típicos los bloqueos de la marcha.

Es importante tener en cuenta que no todas las personas siguen las etapas indicadas, pudiendo no presentar síntomas no motores relevantes y comenzar con motores, o incluso deterioro cognitivo. Ocurre lo mismo con los estadios de Braak, ya que existe una disociación clínico-patológica, como se ha comentado antes. (2, 5)

### **3.1.5. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de la EP es clínico, ya que los estudios anatomopatológicos necesarios que permiten confirmar la sospecha solo se pueden realizar tras el fallecimiento del paciente.

Generalmente se emplean los criterios del *United Kingdom Brain Bank*, que postulan que para poder diagnosticar la enfermedad es necesario que el paciente sufra bradicinesia asociada a al menos uno de los siguientes síntomas: rigidez, temblor de reposo de 4-6 Hz o inestabilidad postural no causada por disfunción visual, vestibular o propioceptiva primaria. Además, es necesario excluir otras entidades que se puedan



presentar como síndromes parkinsonianos, u otras etiologías o fármacos que puedan explicar la clínica del paciente. Otra herramienta muy útil es el ensayo terapéutico con levodopa, ya que si no responde significativamente es muy improbable que se trate de EP. (3)

Las pruebas de imagen, como la tomografía computarizada y la resonancia magnética, se emplean principalmente para descartar otros tipos de lesiones, ya que generalmente en la EP son normales. Los estudios de neuroimagen funcional, como el DaTSCAN o el PET con fluorodopa, sirven para evaluar la porción presináptica de la vía nigroestriada dopaminérgica, encontrándose esta alterada en la EP pero no en el temblor esencial ni en el parkinsonismo farmacológico, por ejemplo. Si se completa el estudio con otros ligandos como el IBZM se pueden valorar los receptores postsinápticos y realizar así el diagnóstico diferencial con parkinsonismos, como la parálisis supranuclear progresiva y la amiotrofia multisistémica, donde estos receptores se encuentran reducidos, no siendo el caso de la EP. (2)

### **3.2. TRATAMIENTO EN LAS FASES INICIALES**

Actualmente se dispone de varios tratamientos capaces de proporcionar una mejoría sintomática en los pacientes con EP, pero todavía no hay fármacos que consigan modificar el proceso neurodegenerativo.

Se encuentran disponibles varias familias de fármacos para el tratamiento al inicio de la enfermedad, como la levodopa, agonistas dopaminérgicos, ICOMT e IMAOB. Tienen en común que todos los mencionados anteriormente ejercen su efecto gracias a su interacción con la vía dopaminérgica. (7)

#### **3.2.1. LEVODOPA**

La L-DOPA fue el primer tratamiento sintomático para la EP, y hoy en día sigue siendo el tratamiento básico, con una efectividad confirmada en numerosos estudios.

Para que se transforme en dopamina es necesario que actúe una enzima, la DOPA-descarboxilasa, que se puede encontrar de forma ubicua en el cuerpo. Esta transformación fuera del SNC implica una serie de efectos secundarios no deseados que se pueden evitar asociando al fármaco un inhibidor de esta enzima (carbidopa, benserazida) que no atraviese la barrera hematoencefálica, como es el caso de los preparados Sinemet y Madopar.

La respuesta a esta medicación puede ser corta, dosis dependiente, y larga y mantenida. A lo largo de la progresión de la enfermedad este efecto más mantenido va desapareciendo, produciéndose sólo una respuesta más corta y brusca que puede desencadenar efectos secundarios derivados de la medicación.

Principalmente los efectos beneficiosos se observan a nivel de los síntomas motores de la enfermedad. Si esta mejoría no se observa tras una dosis suficiente de L-DOPA, habría que plantear otros diagnósticos alternativos.

Se trata de un fármaco con vida media corta, por lo que se pueden aumentar el número de dosis o combinarlo con preparados de L-DOPA retard, que proporcionan niveles más duraderos pero su efecto tarda más en aparecer.

Aunque se trata de un fármaco muy efectivo, tiene varias reacciones adversas importantes que van aumentando en frecuencia y gravedad a medida que la enfermedad avanza y la duración del tratamiento es mayor. Concretamente, el 50% de los pacientes que comenzaron con una buena respuesta, empiezan a perderla después de 2-3 años. (2)

Dentro de estas complicaciones destacan las discinesias, pudiendo distinguir los movimientos coreicos cuando se alcanza un pico máximo de concentración del fármaco en sangre, y las distonías cuando se pasa el efecto. Asimismo, los pacientes comienzan a percibir cada vez antes una disminución de la eficacia de la dosis de L-DOPA (deterioro fin de dosis o wearing off). Otro efecto secundario son las fluctuaciones impredecibles entre los estados on y off, que no mantienen una relación aparente con las tomas del fármaco, debido a que con la progresión de la EP el margen terapéutico se va estrechando cada vez más. Estas oscilaciones pueden ser motoras o no motoras. Estas últimas generalmente acompañan a las fluctuaciones motoras y son más frecuentes en los periodos de OFF; dentro de este grupo se describen alteraciones autonómicas, sensitivas y neuropsiquiátricas. (8)

Además también es frecuente la aparición de náuseas y vómitos en estos pacientes, que pueden ser tratadas con domperidona.

Todas estas complicaciones afectan de forma muy importante a la calidad de vida de los pacientes, y desgraciadamente son muy frecuentes con el tratamiento crónico. Inicialmente se pueden intentar controlar aumentando el número de tomas, aumentando la dosis de cada toma o utilizando preparados “retard”, pero llega un punto en el que estas medidas no son suficientes y es necesario plantearse otras terapias.

### **3.2.2. AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS**

Los agonistas dopaminérgicos actúan directamente sobre los receptores dopaminérgicos, principalmente sobre los D2 y D3 (2). Dentro de esta familia podemos distinguir dos tipos: los ergóticos, que se han dejado de usar por sus efectos adversos a nivel cardiaco y respiratorio, y los no ergóticos que son los que se usan en la clínica habitual. En este último grupo se encuentran el pramipexol, el ropirinol, la rotigotina y la apomorfina. Mientras que los dos primeros se administran vía oral, la rotigotina está disponible en forma de parche transdérmico, lo que permite una administración continua, y la apomorfina se administra de forma subcutánea, por lo que se puede administrar como medicación de rescate debido a su alta potencia y rapidez de acción. (2)

Está demostrado que estos fármacos son eficaces como monoterapia en la EP inicial, y además su administración precoz puede retrasar la aparición de fluctuaciones motoras asociadas al tratamiento con levodopa. Por contra los efectos secundarios de los agonistas dopaminérgicos son mayores y su potencia antiparkinsoniana para mejorar los síntomas del paciente, mejor. (7)

Dentro de los efectos secundarios dosis-dependientes derivados de esta terapia se encuentran discinesias, mareos, hipotensión ortostática, somnolencia, alucinaciones y psicosis. También son bastante característicos los trastornos del control de los impulsos (TCI) y alucinaciones, por lo que hay que tenerlo en cuenta a la hora de indicar este tipo de terapias. (2)

### **3.2.3. IMAOB**

Los inhibidores de la monoaminidasa B (IMAO-B) son una clase de fármacos que aumentan la concentración de dopamina en las sinapsis, debido a que disminuyen la degradación de la levodopa. Dentro de este grupo se encuentran la selegilina, rasagilina y safinamida.

Tanto la selegilina como la rasagilina han demostrado su eficacia al emplearse como monoterapia en fases iniciales de la EP, pudiendo asociarse después a levodopa a medida que la enfermedad avanza. Se ha asociado también cierto efecto antiglutaminérgico a la safinamida, y permite un mayor control de los síntomas motores en la EP avanzada, además de mejorar la calidad de vida. (7)

Aunque de forma poco frecuente, estos fármacos pueden producir crisis serotoninérgicas como efecto adverso si se asocian con antidepresivos que inhiben la recaptación de serotonina. (2)

### **3.2.4. ICOMT**

Debido a que la biodisponibilidad de la levodopa al administrarse vía oral es baja, fármacos como los inhibidores de la catecol-O-metil-transferasa (ICOMT) pueden contribuir a disminuir su degradación mejorando así las fluctuaciones motoras que puedan presentar los pacientes.

Actualmente disponemos de la tolcapona, entacapona y opicapona. Aunque ambos fármacos contribuyen a la prolongación del tiempo en ON de los pacientes con fluctuaciones motoras, también pueden aumentar las discinesias. La tolcapona es la más eficaz y actúa tanto a nivel central como periférico, sin embargo, tiene riesgo de hepatotoxicidad y además debido a la alta prevalencia de efectos secundarios, como la diarrea, muchos pacientes no la toleran. La entacapona, aunque menos eficaz, es más empleada en la práctica clínica y más recientemente se ha introducido la opicapona, con un mejor perfil farmacocinético y de tolerabilidad. Solo tiene un mecanismo de acción

periférico, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica, y al igual que la totalpona se administra asociada a la L-DOPA. (2)

Un preparado comercial muy utilizado es el Stalevo, que combina L-DOPA, carbidopa y entacapona. La carbidopa es otro fármaco que disminuye la degradación de la levodopa, pero este actúa a través de la vía de la L-aminoácido-aromático-descarboxilasa.

A la hora de iniciar y elegir el tratamiento es importante hacerlo de manera individualizada, y de forma general se tratará de comenzar con dosis bajas del fármaco elegido. A raíz de la aparición de efectos adversos con el tratamiento crónico con levodopa, actualmente se prefiere empezar en los pacientes más jóvenes con otros fármacos (como IMAO-B o ARD) y, cuando la clínica no pueda ser controlada con estos, iniciar la terapia con L-DOPA. Más adelante, cuando se agoten las opciones terapéuticas de primera línea por la propia evolución de la enfermedad, se tendrán que optar por otras terapias más avanzadas.

### **3.3. ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA**

El concepto de “enfermedad de Parkinson avanzada” (EPA) es utilizado de forma amplia en la literatura referente a la enfermedad, pero su definición todavía es una fuente de controversia ya que no existe una interpretación clara y unánime. Esto se debe en parte a la complejidad del proceso fisiopatológico y la heterogeneidad en la clínica y la afectación a nivel anatomopatológico de los diferentes pacientes, que contribuyen a la dificultad a la hora de concretar una definición. Generalmente cuando se habla de EPA se relaciona con las fases más tardías de la enfermedad, en las que los pacientes presentan un deterioro importante en su funcionalidad y calidad de vida. Asimismo, este término también ha sido empleado a la hora de describir la fase paliativa de la EP. (9)

En la práctica clínica normalmente se hace referencia a los pacientes con EPA cuando dejan de experimentar un beneficio con los fármacos dopaminérgicos, ya sea por la aparición de efectos adversos o por disminución progresiva de su efecto. Esto es debido a que el definir el estadio de la enfermedad como avanzado es requerido en numerosos estudios para poder justificar el uso del siguiente escalón terapéutico, conocido como las terapias avanzadas o no convencionales. (10)

Se ha realizado un estudio acerca del consenso sobre la definición de enfermedad de Parkinson avanzada, el estudio CEPA (11), motivado por la necesidad de determinar qué pacientes podrían ser subsidiarios de las terapias de segunda línea y facilitar así su diagnóstico y tratamiento. Se encuestó a 149 neurólogos españoles acerca de qué definición consideraban más apropiada y qué síntomas serían capaces de ayudar a definir este estadio de la enfermedad. Finalmente se llegó a la conclusión de que los síntomas definitivos para el diagnóstico de EPA son: requerimiento de ayuda para las actividades básicas de la vida diaria, presencia de fluctuaciones motoras con un tiempo de vigilia en OFF del 25% con limitación para realizar actividades básicas, disfagia severa, caídas recurrentes y demencia. Asimismo, el 92% de los neurólogos participantes en el estudio estuvo “bastante” o “totalmente de acuerdo” con la siguiente definición: “Fase de la enfermedad en la que están presentes determinados síntomas y complicaciones

que repercuten de forma importante sobre el estado de salud del paciente y responden de forma insuficiente al tratamiento convencional”. (10)

Para ayudar a definir la EPA de una forma más objetiva, en un estudio realizado en 2016 por Lerche et al. (12) se propuso el uso de biomarcadores para evaluar el avance de la enfermedad, dentro de los cuales se hace referencia a: técnicas de neuroimagen (RM, TC, DatSCAN), estudios anatomopatológicos, marcadores genéticos y síntomas motores y neuropsiquiátricos, entre otros. Sin embargo, el papel de los biomarcadores en el estudio de la EPA todavía no está claro, aunque queda patente la necesidad de un abordaje multimodal con estudio de factores clínicos y bioquímicos. (9)

Se están intentando crear herramientas para poder identificar a los pacientes con EP en estadios más avanzados. En un estudio llevado a cabo por Antonini et al. en 2017 (13) se trató de desarrollar un cribado para identificar a pacientes de EP con un control inadecuado de su enfermedad con los fármacos orales, y que serían elegibles para las llamadas terapias avanzadas, aunque todavía no está validado. (9)

Por lo tanto, aunque se haya llegado a un cierto consenso entre los distintos profesionales, sigue siendo necesaria la definición del concepto EPA. De esta forma se podrá facilitar el diagnóstico y la indicación de terapias avanzadas.

### **3.4. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON EN ETAPAS AVANZADAS**

Normalmente los pacientes con EP experimentan una disminución de los síntomas y aumento de la calidad de vida con los tratamientos que se han mencionado anteriormente. Sin embargo, pasados 5-8 años (14) estos pacientes suelen comenzar a notar una pérdida de eficacia, con aumento de la sintomatología o complicaciones como discinesias, fluctuaciones motoras e incluso alteraciones neuropsiquiátricas y cognitivas.

Generalmente cuando los pacientes llegan a esta fase de la enfermedad ya están en tratamiento combinado con varios de los fármacos dopaminérgicos. Para manejar de forma inicial este fracaso progresivo de la medicación, se pueden realizar una serie de ajustes para intentar mejorar el control de la clínica antes de tener que recurrir a terapias de segunda línea. Algunos ejemplos serían, incrementar y fraccionar las dosis de levodopa, incrementar las dosis de agonistas dopaminérgicos, emplear levodopa en solución o incluso una práctica ya en desuso como son las “vacaciones de levodopa”. (14)

Sin embargo, cuando la progresión de la enfermedad es avanzada la eficacia de la terapia con fármacos dopaminérgicos vía oral suele ir disminuyendo, requiriéndose un cambio de estrategia optando por terapias más invasivas pero más eficaces en este tipo de pacientes.

Otras de las complicaciones que aparecen con el avance de la EP, además de las fluctuaciones motoras y la progresiva pérdida de eficacia de los tratamientos

convencionales, son las alteraciones cognitivas y neuropsiquiátricas. Muchos de los pacientes con EPA se ven afectados por depresión, psicosis y demencia. (8, 14, 15)

La demencia es una entidad muy frecuente en esta patología, siendo su prevalencia de un 30% y normalmente se da pasados 10 años desde el diagnóstico (14). Se ha descrito que el déficit colinérgico en el SNC juega un papel importante en su patogenia, por lo que estos pacientes se pueden beneficiar del tratamiento con inhibidores de la colinesterasa. Dentro de este grupo de fármacos el único que ha demostrado resultar útil es la rivastigmina (3). Otra medida que hay que tener en cuenta es simplificar el tratamiento dopaminérgico, ya que muchas veces sus efectos secundarios pueden empeorar la situación de deterioro cognitivo del paciente.

Asimismo, las psicosis y alucinaciones (característicamente visuales) también están muy extendidas en la sintomatología de la EPA, afectando hasta a un tercio de los pacientes (14). Sin embargo, muchas veces estas forman parte de los efectos adversos de la terapia convencional, sobre todo de los agonistas dopaminérgicos. Por lo tanto, la primera medida a tomar es intentar limitar el uso de la medicación antiparkinsoniana, principalmente amantadina y agonistas dopaminérgicos, en la medida de lo posible; en el caso de que esto no surta efecto se puede iniciar el manejo con quetiapina o clozapina, siendo importante tener en cuenta que este último fármaco se asocia de forma poco frecuente a agranulocitosis, por lo que habría que realizar controles analíticos.

La depresión también es un síntoma muy frecuente, con una prevalencia media de aproximadamente 40% (14). Muchos pacientes también refieren ansiedad, que en muchas ocasiones se relaciona con el comienzo de los periodos OFF. Por tanto para manejar estos síntomas la primera medida es optimizar el tratamiento dopaminérgico para mejorar el “wearing off”, posteriormente se disponen de varios fármacos antidepresivos que se pueden emplear, siendo más recomendables los pertenecientes a la familia ISRS debido a que presentan efectos adversos con menor frecuencia. (3)

Otro dato importante es que se ha observado un aumento en la prevalencia del trastorno del control de impulsos (TCI) en pacientes con EP comparado con la población general (se da en un 13,6%, frente a un 0,3-1,3% en la población) (14). Se ha demostrado una relación significativa entre la aparición de TCI y el uso de fármacos dopaminérgicos, fundamentalmente los agonistas dopaminérgicos. Es por ello que en los pacientes que reducen esta medicación se observa una disminución o incluso resolución de estos trastornos.

### **3.5. TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA EN ENFERMEDAD DE PARKINSON AVANZADA**

Las terapias de segunda línea (TSL), también llamadas terapias avanzadas, se consideran cuando el paciente no consigue controlar los síntomas a pesar de estar empleando fármacos antiparkinsonianos al máximo nivel terapéutico, o cuando los efectos adversos derivados de esa terapia son incapacitantes o invalidantes. Al igual que en el caso de los

fármacos dopaminérgicos mencionados anteriormente, estas terapias de segunda línea proporcionan mejoría sintomática pero no modifican el curso de la enfermedad.

Hay que tener en cuenta que estas terapias en el mejor de los casos pueden igualar el efecto conseguido con el mejor tratamiento médico, con la gran ventaja de mantenerlo más en el tiempo evitando las fluctuaciones, pero no superarlo. Como excepción se podría conseguir un efecto mayor cuando esta falta de efectividad se debe a alteraciones en la absorción gastrointestinal. (15)

Asimismo, es necesario que previamente el paciente haya presentado una respuesta favorable a los fármacos dopaminérgicos, ya que si este no es el caso es poco probable que se beneficie de la TA.

Este grupo lo conforman tres terapias: estimulación cerebral profunda (ECP), infusión subcutánea continua de apomorfina (APO) e infusión intestinal continua de levodopa/carbidopa o Duodopa (DD). En este caso la administración del medicamento no es oral, si no que necesita una serie de dispositivos o intervenciones.

### **3.5.1. ESTIMULACION CEREBRAL PROFUNDA**

Esta técnica quirúrgica se lleva empleando desde al menos 25 años (15) y cada vez se consiguen mejores resultados gracias a los avances en los dispositivos, técnica quirúrgica y la precisión con la que se identifican las dianas terapéuticas en el cerebro (16). El procedimiento consiste en la colocación de dos electrodos en el núcleo subtalámico (NST) o globo pálido interno (GPi) para estimularlo, que es localizado gracias a técnicas de imagen pre y perioperatorias y al registro electrofisiológico durante la intervención. Estas son las dianas que se emplean más frecuentemente, pero también se puede actuar sobre el tálamo para tratar el temblor. Una vez los electrodos se encuentran en posición se conectan a un generador de impulsos que se implanta bajo la piel, normalmente bajo la clavícula. (17)

Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual la estimulación de determinadas estructuras subcorticales es efectiva en la EP, se cree que esta estimulación conlleva una disociación entre señales aferentes y eferentes en el núcleo diana, alterando así la transmisión anormal entre los ganglios basales y la corteza.

Gracias a este procedimiento la dosis de fármacos dopaminérgicos puede ser reducida, aunque no es frecuente que se pueda suspender, consiguiendo así una disminución de los efectos secundarios derivados de estas terapias. En distintos estudios se observa una reducción de la dosis equivalente de levodopa en estos pacientes hasta en un 24-40%, unos 6-12 meses tras la operación. (14)

Dentro de los beneficios motores de la ECP se encuentran la reducción del periodo OFF a lo largo del día (entre 1,5 y 3,6 h/d en el caso de la estimulación del NST) (16) y el aumento del periodo ON sin discinesias derivadas de la terapia crónica con levodopa (3,3 h/d). (15)

En estudios realizados a largo plazo se ha demostrado que la eficacia sobre los síntomas motores se mantiene a lo largo de 5-10 años, aunque con variaciones. Cabe destacar el deterioro de los rasgos axiales en estos primeros años, mostrando alteraciones y dificultades en la marcha, el habla y los reflejos posturales. Este empeoramiento de los síntomas puede estar relacionado con la propia evolución de la enfermedad, y se dan con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada que ya presentaban previamente a la intervención problemas axiales (14). Por tanto se ha observado que los resultados a largo plazo a nivel motor son mejores en pacientes con una enfermedad menos avanzada (mejor calidad de vida pre-cirugía), ya que se mantienen más en el tiempo.

A nivel de los síntomas no motores, los resultados obtenidos son más variables. Dentro de los síntomas psiquiátricos se observa un efecto beneficioso sobre la ansiedad. La mejoría en los trastornos de control de impulsos se describe en la mayoría de los estudios sobre estimulación del NST (tales efectos no están estudiados en la estimulación del GPi), pero algunos también describen aparición de dichos trastornos tras la estimulación del NST. Así mismo se relata un aumento en la tendencia al suicidio entre estos pacientes. Por todo ello es fundamental una evaluación psiquiátrica previa a la indicación de la ECP, ya que ciertos factores pueden facilitar la aparición o desarrollo de estas complicaciones.

Respecto a los síntomas cognitivos, aunque no existen estudios a largo plazo, parece que no altera de manera significativa las funciones cognitivas superiores.

A pesar de su gran efectividad, este procedimiento no deja de ser una intervención quirúrgica a nivel cerebral, comportando una serie de complicaciones graves aunque no muy frecuentes como la hemorragia intracraneal o la infección del sistema generador de impulsos. Los efectos secundarios más comunes son la apraxia de la apertura ocular, disartria e hipofonía, alteración de la marcha, inestabilidad postural, aumento de peso y reducción de la fluencia verbal.

De forma global, la ECP consigue un aumento significativo en la calidad de vida del paciente, mejorando su función motora y disminuyendo la necesidad de medicación oral. Este beneficio se observa especialmente en la disminución de discinesias inducidas por la medicación. Sin embargo hay que realizar una buena evaluación psiquiátrica pre y postquirúrgica debido a las posibles alteraciones psiquiátricas que pueden aparecer. (14)

### **3.5.2. INFUSION CONTINUA DE APOMORFINA**

La apomorfina es un fármaco perteneciente al grupo de los agonistas dopaminérgicos que actúa a nivel de los receptores D2 y D1, antagonizando además receptores adrenérgicos y serotoninérgicos. La característica principal que lo diferencia del resto de los AD es que se puede administrar de forma subcutánea, lo que le confiere una biodisponibilidad bastante grande y rápida ya que no tiene que absorberse vía gastrointestinal. Se ha propuesto su uso como medicación de rescate en el caso de periodos OFF, gracias a su efecto rápido (aproximadamente en 11 minutos), sin



embargo su administración por parte del paciente durante estos periodos puede ser dificultosa debido a la discapacidad que presentan durante el OFF. (8)

En los pacientes con EPA una opción terapéutica es administrar este fármaco de forma continua de forma subcutánea, gracias a una bomba de medicación que el paciente lleva consigo sin necesidad de ningún tipo de intervención quirúrgica. De esta manera se consiguen mantener una mayor estabilidad en los niveles del fármaco en sangre, evitando así los picos y bajadas que en muchos casos son los responsables de los efectos secundarios derivados de las terapias que se administran por vía oral.

Esta terapia se emplea generalmente durante 16 horas diarias durante las horas de vigilia, aunque los síntomas OFF nocturnos pueden mejorar si se usa de forma continua durante 24 h (15). Antes de comenzar con esta terapia e implantar la bomba de apomorfina, suele realizarse (aunque no es imprescindible) un test de prueba para evaluar si el paciente responde al tratamiento y para observar la aparición de posibles efectos adversos, como las náuseas. Para evitar esto último durante la prueba se indica al paciente que siga un tratamiento previo con domperidona durante los 5 días previos.

Al igual que en el caso de la ECP, la APO disminuye el periodo OFF diario (en torno a 1,89 h/d) y prolonga el periodo ON sin discinesias (2,0 h/d). También es posible reducir la dosis de los otros fármacos antiparkinsonianos, lo que se relaciona con una mejoría en las discinesias.

En cuanto a los síntomas no motores también se observa una mejoría significativa, describiéndose un beneficio una mejora en los síntomas depresivos, alucinaciones y estado de ánimo. Si bien puede producir síntomas neuropsiquiátricos, la incidencia es menor comparada con otros AD.

En un estudio de 2019 por Olivola et al. se observa que la causa más frecuente de abandono del tratamiento es la pérdida de efectividad de la terapia en la mejora de las discinesias. La duración media de la terapia con APO en la cohorte del estudio fue de 2,42 años. (18)

La complicación más frecuente derivada del tratamiento es la aparición de nódulos subcutáneos en la zona de la infusión. Aunque inicialmente puedan no suponer ninguna molestia para los pacientes, a lo largo del tiempo pueden acabar desarrollando engrosamiento de la piel, úlceras o paniculitis; por ello es muy importante llevar una adecuada higiene de la zona y realizar una correcta administración. Otros efectos secundarios importantes son náuseas, somnolencia, hipotensión ortostática o alucinaciones, además existe un riesgo limitado de desarrollar anemia hemolítica. (14, 15, 19)

En resumen, se trata de una técnica que mejora notablemente la calidad de vida de los pacientes con EPA, mejorando tanto la sintomatología motora como la no motora sin presentar un deterioro en la sintomatología cognitiva asociada (14). A pesar de esta importante mejoría en las fases iniciales, su eficacia y adherencia a largo plazo decae, siendo abandonada con frecuencia por los pacientes a causa de los efectos secundarios. Es por ello que habitualmente es una buena opción como tratamiento rápido en

pacientes con EPA en progresivo deterioro clínico que se encuentran a la espera de otras terapias avanzadas, como la ECP o la DD. (18)

### **3.5.3. DUODOPA O INFUSIÓN INTESTINAL CONTINUA DE LEVODOPA/CARBIDOPA**

Este sistema está basado en la perfusión continua de un preparado de levodopa y carbidopa a nivel intestinal. Esta perfusión es llevada a cabo por un dispositivo externo a través de un tubo de gastrostomía al intestino delgado, generalmente al duodeno o al yeyuno. Gracias a esta infusión continua, al igual que en el caso de la APO, se logra un aporte más constante de dopamina a las vías nigroestriatales, evitando así las oscilaciones en los niveles de medicación y disminuyendo sus efectos secundarios. Así mismo al administrar el fármaco directamente en el intestino delgado se evita el paso por el estómago y aumentando su absorción, debido a que la motilidad y vaciado gástrico se encuentran alterados en muchos pacientes con EP, lo que en muchos casos interfiere con la absorción de los fármacos vía oral.

Debido a que la gastrostomía es una técnica quirúrgica, antes de iniciar el proceso es necesario realizar una prueba terapéutica a través de una sonda nasoduodenal. Al igual que en la APO, la mayoría de los pacientes emplean la terapia durante 16 horas al día, durante la vigilia, siendo excepcionales las pautas de 24 h.

Al igual que las dos terapias mencionadas anteriormente, con la DD se consigue un aumento del tiempo ON del paciente sin discinesias (1,9 h/d) y se disminuye el tiempo OFF (4,04 h/día, no comparado con placebo). Otro beneficio que aporta esta técnica es poder administrar altas dosis de levodopa, pudiendo llegar a alcanzar más de 2000 mg/día, por lo que en general sustituye de forma completa a la terapia dopaminérgica oral. (15)

Con respecto a los síntomas no motores se observa una mejoría significativa en varios dominios: humor/cognición, alucinaciones/percepción y función sexual. Por otra parte no se ha visto un empeoramiento o recurrencia de la sintomatología psiquiátrica en los pacientes que ya la presentaban antes de la DD. En general, la mejora en la calidad de vida y funcionalidad es significativa. (14)

Los eventos adversos más comunes derivados de este tratamiento son los relacionados con el dispositivo de infusión de medicación. Entre estos se describen complicaciones derivadas de la gastrostomía percutánea (se han descrito casos de peritonitis tras la realización de la PEG) o del propio dispositivo (infección, mala colocación de la sonda, fallos en el sistema). Una de las complicaciones más frecuentes es la aparición de granulomas, hasta en el 69% de los pacientes.

Dentro de las reacciones adversas debidas a la medicación destacan por su frecuencia las discinesias. Otras complicaciones descritas son distonía, congelación de la marcha y trastornos psiquiátricos (ansiedad, alucinaciones, depresión, confusión). Sin embargo la tasa de las complicaciones psiquiátricas es baja, lo que puede estar relacionado con la importante, e incluso completa, disminución de fármacos antiparkinsonianos vía oral.

También son bastante comunes las molestias gastrointestinales (distensión abdominal, náuseas, estreñimiento, dispepsia, etc.) y el aumento de peso. Se recomienda en estos pacientes realizar una analítica de control con los niveles de B12 y homocisteína, ya que se ha descrito que en los usuarios de esta terapia sus niveles tienden a disminuir y aumentar, respectivamente. Estas alteraciones analíticas pueden estar asociadas a polineuropatía, que ha sido descrita en un 3% de los pacientes. (10)

Gracias a esta terapia se consigue un buen control de las fluctuaciones motoras, además de presentar una mejoría en las complicaciones no motoras. Aunque los efectos secundarios son frecuentes, al igual que con las otras terapias avanzadas, generalmente son locales derivadas del dispositivo y tienen fácil solución, por lo que generalmente es una técnica bien tolerada. Así mismo, en la mayoría de casos permite sustituir por completo a la medicación vía oral. (15)

### **3.6. SELECCIÓN DE PACIENTES PARA TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA**

A la hora de elegir la terapia avanzada idónea para un paciente hay que tener en cuenta una serie de factores. En primer lugar, para poder decidir entre las tres es necesario que el equipo del centro donde se vaya a realizar el procedimiento tenga experiencia en su uso. Además hay que conocer las contraindicaciones, parciales o absolutas, de cada técnica. También se pueden considerar los beneficios más específicos de cada terapia, ya que, aunque las tres de forma global mejoran la sintomatología motora y no motora, en este último campo cada terapia puede tener más o menos beneficio en determinados aspectos. Para ello es necesario identificar cuáles son los síntomas más invalidantes o molestos para el paciente y así ver si se podría beneficiar especialmente de alguna terapia en concreto. Por último y no menos importante, hay que hacer partícipe al paciente y su familia (o cuidadores) de la decisión tras haber sido informados debidamente de los beneficios y efectos adversos. Generalmente los factores que tienen más peso a la hora de la elección son la existencia de alguna posible contraindicación y la decisión del paciente.

Teniendo en cuenta las características del paciente, un dato importante a la hora de elegir la terapia es su edad. En el caso de la ECP las contraindicaciones están más protocolizadas y se estipula que los pacientes mayores de 70 años no pueden ser subsidiarios de esta terapia, debido a que tienen más riesgo de desarrollar demencia y empeorar la inestabilidad postural y marcha (14); sin embargo no se establece ninguna edad límite ni en el caso de la APO ni de la DD. Tampoco hay que olvidar que se trata de una intervención quirúrgica, por lo que estará contraindicada para todo paciente que no sea operable.

Es importante contemplar el contexto familiar y/o social en el que se encuentra el paciente, ya que si carece de apoyo las técnicas que implican manejo de dispositivos, como la APO y DD, están desaconsejadas debido a la incapacidad del propio paciente para manejarlas. De forma general, tanto la demencia severa como la psicosis activa o condición psiquiátrica inestable constituyen una contraindicación para cualquiera de las

tres terapias (8). Sin embargo el deterioro cognitivo a nivel moderado o más bajo no obliga a descartar las TSL, aunque hay que hacer uso de ellas con precaución.

Un requisito indispensable para el uso de las TSL es la existencia de una buena respuesta clínica a la L-DOPA, ya que si en ningún momento han conseguido un beneficio clínico con esta medicación las TSL tampoco lograrán una mejoría significativa de la situación del paciente. Existe una excepción, el temblor fármaco-resistente, que puede responder a la ECP.

Otros aspectos que pueden ser de utilidad para decantarse por una intervención u otra son los efectos adversos derivados de estas, aunque no constituyen una contraindicación formal. (15)

En el caso de la ECP se intenta evitar realizar esta técnica en pacientes con depresión severa y apatía, porque estos síntomas pueden ser potenciados tras la operación. También hay que tener en cuenta que si el paciente presenta disartria o inestabilidad postural pueden empeorar, ya que en un gran número de pacientes se han dado como efectos secundarios tras la intervención.

Ya se ha comentado que la DD es bien tolerada generalmente, pero en el caso de que el paciente presente neuropatía periférica podría ser aconsejable optar por otra de las terapias disponibles si no existe contraindicación.

Se busca minimizar el uso de APO en pacientes con trastornos del control de impulsos debido al conocido efecto potenciador de los agonistas dopaminérgicos sobre este tipo de alteraciones del comportamiento. Así mismo la somnolencia diurna y la hipotensión ortostática pueden verse empeoradas como consecuencia de esta terapia.

Como se ha mencionado anteriormente, aunque las tres terapias comportan un beneficio global a nivel de la clínica no motora, algunos síntomas pueden mejorar en mayor medida con una terapia determinada. Estos datos pueden ayudar a individualizar el tratamiento en función de la clínica de cada paciente. Se han encontrado efectos beneficiosos en los síntomas urinarios, función sexual, cognición/ánimo, sueño y fatiga en los pacientes tratados con ECP. En el caso de la DD, además de la mejoría en la cognición, ánimo, sueño y fatiga, los síntomas gastrointestinales derivados de la EP también se vieron mejorados. Los pacientes tratados con APO pueden experimentar mejoría respecto a las otras terapias en la cognición y el ánimo, la atención y memoria y las alucinaciones o problemas de percepción. Aunque se ha descrito una disminución de las complicaciones cognitivas y del estado de ánimo en los tres casos, parece que la mejoría más significativa se da con la APO. (19)

En cuanto a los beneficios a largo plazo, se ha demostrado la efectividad de la ECP hasta 10 años después de la intervención, siendo la terapia con los efectos más duraderos. En un estudio (15) se observó que el 34% de los pacientes en tratamiento con DD la abandonaron a los 4,1 años a causa de los efectos adversos. En el caso de la APO este abandono se dio mucho antes, a los 15 meses en el 50% de los usuarios, también debido a las complicaciones. Por tanto, como se ha descrito anteriormente, esta última terapia suele emplearse a corto plazo, generalmente como puente cuando el paciente está a la espera de otras terapias. Otra característica que la hace especialmente útil en esto

supuestos es su reversibilidad al no necesitar de intervención quirúrgica para su colocación, al contrario que en las otras dos terapias disponibles. (15, 19)

Por último y no menos importante, el paciente y su familia tiene que decidir que tipo de tratamiento prefieren tras recibir toda la información necesaria. Se debe asegurar que existe colaboración por parte de ambos en el caso de la APO y DD al tener que manejar ellos los dispositivos y la medicación. Así mismo en las dos terapias anteriores es necesario que los pacientes lleven consigo los dispositivos: en el caso de la APO se trata de una bomba de perfusión más pequeña, mientras que en la DD el dispositivo es algo más grande, por lo que se transporta en una pequeña bolsa, y pesa alrededor de 500 gramos cuando la medicación está completamente cargada. (8)

#### **4. HIPÓTESIS**

La indicación y el uso de las terapias avanzadas o terapias de segunda línea en los pacientes con enfermedad de Parkinson Avanzada en el HUMV se lleva a cabo de acuerdo con las recomendaciones científicas.

#### **5. OBJETIVOS**

##### **Objetivo principal:**

Analizar el uso de las terapias de segunda línea en los pacientes con enfermedad de Parkinson Avanzada en el HUMV en el periodo comprendido entre 2007-2020.

##### **Objetivos secundarios:**

- Caracterización clínica y demográfica de los pacientes que han sido seleccionados para cada una de las terapias.
- Analizar la indicación principal en cada uno de los casos.
- Conocer el tiempo de permanencia en cada una de las terapias y, en su caso, las razones de retirada.
- Analizar las complicaciones derivadas de cada una de las terapias.

#### **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

##### **6.1. IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS CASOS**

Los pacientes incluidos en el estudio extrajeron de la base de datos de la Unidad de Trastornos del Movimiento, del Servicio de Neurología del HUMV. En esta base de datos se registran todos los pacientes con enfermedad de Parkinson que han iniciado tratamiento con alguna de las terapias de segunda línea. Se seleccionaron todos los pacientes, desde el primero, del año 2007 hasta el año 2020 incluido. En el caso de la ECP, solo se incluyeron en el estudio los operados en el HUMV. Para el resto de terapias se incluyeron todos los casos.

La base de datos incluía un total de 91 pacientes. En el caso de la ECP 30 pacientes habían sido sometidos al procedimiento en otros hospitales, nacionales e internacionales, por lo que fueron excluidos. Entre los pacientes en tratamiento con APO había uno incorrectamente clasificado como usuario de esta terapia, ya que usaba un pen Apo-go, y otro que no estaba diagnosticado de enfermedad de Parkinson, por lo que ambos fueron excluidos. Todos los pacientes del grupo de la DD fueron incluidos. Se identificaron por tanto un total de 59 pacientes que reunían las características necesarias para participar en el estudio.

Una vez seleccionados los participantes, se procedió a la obtención de la información clínica contenida en sus Historias Clínicas Electrónicas a través de la aplicación Altamira.

## 6.2. VARIABLES CLÍNICAS

- Sexo: mujer/varón
- Edad estudio (años)
- Edad inicio EP (años)
- EP genética: si/no
- Edad inicio TSL (años)
- Tipo de TSL: DBS, APO, DD
- Tiempo evolución enfermedad hasta inicio TSL (años)
- Complicaciones que motivan inicio TSL:
  - Deterioro fin de dosis: si/no/desconocido
  - OFF impredecibles: si/no/desconocido
  - Fluctuaciones ON-OFF: si/no/desconocido
  - Fluctuaciones no motoras: si/no/desconocido
  - Síntomas motores nocturnos: si/no/desconocido
  - Discinesias: si/no/desconocido
  - Bloqueo marcha en ON: si/no/ desconocido
  - Fracaso de TA anterior: si/no
- Medicación al inicio TSL:
  - Levodopa: si/no
  - AD: si/no
  - IMAO-B: si/no
  - iCOMT: si/no
  - Amantadine: si/no
  - Anticolinérgicos: si/no
  - Quetiapina: si/no
  - Rivastigmina: si/no
  - Dosis equivalente de levodopa (LDED):
- Características de la EP en el momento de inicio TSL
  - Horas en OFF:
  - Deterioro cognitivo leve: si/no
  - Demencia: si/no
  - Delirios/alucinaciones actuales o pasados: si/no
  - TCI actual o pasado: si/no
  - Otros efectos secundarios con AD: si/no
  - Candidato a más de una TA: si/no
  - Elección de la TA por parte del paciente: si/no
  - Apoyo cuidador: bueno/malo/regular
- Tiempo de uso TSL (meses)
- Si DD o APO uso nocturno: si/no
- Causa suspensión de TSL:
  - Fallecimiento
  - Pérdida de beneficio clínico
  - Complicaciones del tratamiento
  - Puente a otra terapia
- Tipo de complicación (texto libre)
- Uso de una segunda TSL posteriormente : si/no

- Tiempo transcurrido hasta segunda TSL (meses)
- Uso simultáneo TSL: si/no

Para calcular la LDED de la medicación de los pacientes en el momento de la indicación de la TSL, se han empleado los factores de conversión que aparecen en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Factores de conversión de medicación a LDED

Medicación	Factor conversión a LDED
Entacapona	LD x 0,33
Tolcapona	LD x 0,5
Opicapona	LD x 0,5
Rasagilina	100
Safinamida	LED = 100 mg LD
Selegilina (oral)	10
Pramipexol	100
Ropirinol	20
Rotigotina	30
Amantadina	1
Stalevo (solo dosis L-Dopa)	LD x 1,33
L-Dopa (liberación inmediata)	1
L-Dopa (retard)	0,75
L-Dopa (extended reléase)	0,5
Apomorfina	10

### 6.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para realizar el análisis estadístico de los datos se ha empleado el programa estadístico SPSS. Las variables cuantitativas se expresan en forma de media y desviación típica y se han comparado mediante la t de Student o mediante el test de la ANOVA. Los análisis post-hoc se han llevado a cabo mediante el test HSD de Tukey. Las variables cualitativas se expresan en forma de porcentajes y se han comparado mediante el test de la Chi cuadrado.



## 7. RESULTADOS

Se han identificado y revisado un total de 67 procedimientos/terapias en 59 pacientes.

### 7.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN EL MOMENTO DE LA INDICACIÓN DE LA TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

Las características de los pacientes en el momento de la indicación de la terapia de segunda línea se encuentran recogidos en la **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Características clínicas y demográficas de los pacientes en el momento de la indicación la TSL.

	Todos (n=67)	ECP (n=31)	APO (n=20)	DD (n=16)	P
Sexo, M, %	40,3	41,9	35,0	43,8	0,84
Edad, años, media (DE)	67,5 (8,4)	63,0 (7,4)	69,6 (7)	73,4 (7,2)	<b>&lt; 0,001</b>
Edad inicio EP, años, media (DE)	53,5 (9,5)	49,2 (8,5)	55,9 (10,2)	58,6 (7,0)	<b>0,002</b>
Edad inicio TSL, años, media (DE)	64,4 (8,5)	59,8 (7,5)	66,6 (7,1)	70,0 (7,0)	<b>&lt;0,001</b>
Tiempo hasta TA, años, media (DE)	10,9 (5,0)	10,6 (4,9)	10,7 (5,8)	12,1 (4,3)	0,6
Deterioro fin dosis, %	97,0	100	95,0	100	0,3
Fluctuaciones no motoras, %	92,2	86,7	100	100	0,2
Discinesias, %	14,1	96,7	68,4	86,7	<b>0,02</b>
Síntomas motores nocturnos, %	66,7	54,5	76,9	85,7	0,2
Bloqueos en ON, %	14,0	0,0	18,8	50,0	<b>&lt;0,001</b>
Fracaso TA anterior, %	13,4	12,9	5,0	25,0	0,2
Horas OFF/día, media (DE)	5,8 (1,9)	5,6 (1,9)	6,1 (2,2)	5,9 (1,7)	0,7
Candidato a más de una TA, %	83,6	100	100	31,2	<b>&lt;0,001</b>
Elección de la TA por el paciente, %	97,0	100	100	87,5	<b>0,04</b>
Apoyo cuidador, %	94,0	96,8	95,0	87,5	0,6
LDED, mg, media (DE)	1271,0 (389,5)	1192,2 (358,1)	1439,2 (458,0)	1213,4 (302,0)	0,07
Levodopa, %	100	100	100	100	-

Agonistas dopaminérgicos, %	77,6	74,2	85,0	75,0	0,6
iCOMT, %	62,7	67,7	60,0	56,2	0,7
iMAOB, %	61,2	61,3	75,0	43,8	0,2
Amantadina, %	31,8	33,3	45,0	12,5	0,1
Quetiapina, %	10,4	9,7	0	25,0	<b>0,05</b>
Rivastigmina, %	1,5	0	0	6,2	0,2
Deterioro cognitivo leve, %	19,4	0	30,0	43,8	<b>0,001</b>
Demencia, %	1,5	0	5,0	0	0,3
Delirios/alucinaciones, %	19,4	12,9	0	56,2	<b>&lt;0,001</b>
TCI, %	17,9	22,6	5,0	25,0	0,2

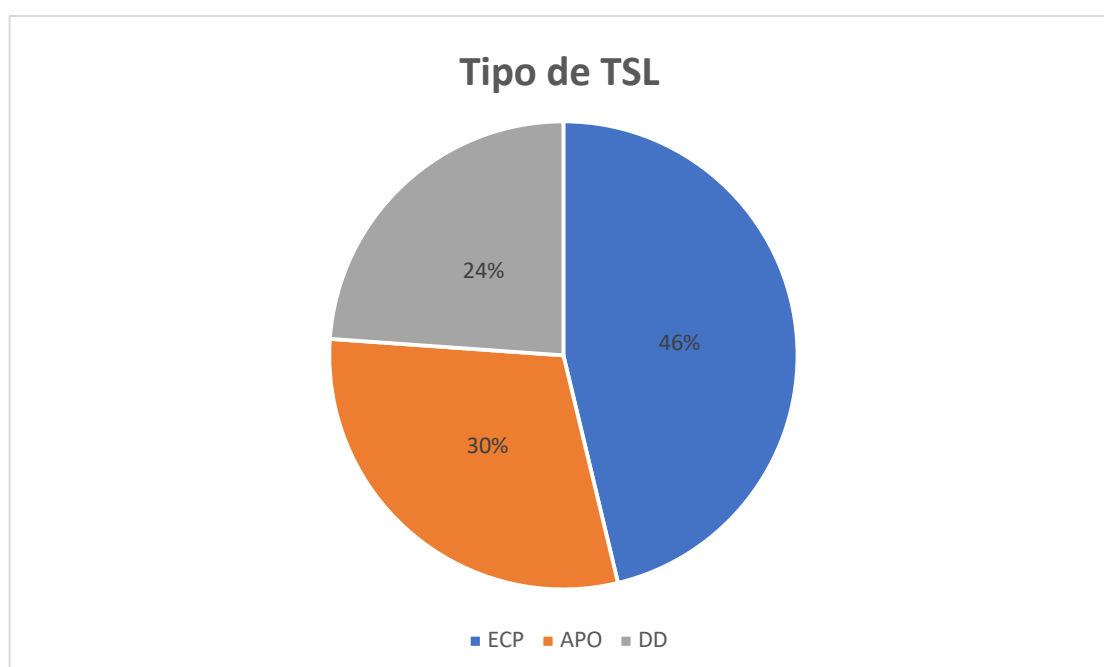
### 7.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

De los pacientes que conforman la muestra 40 (58,1%) eran hombres y 27 (41,9%) son mujeres, con una edad media de 67,5 años. La edad media de inicio de la EP fue de 53,5 años, y la TSL se inició a una edad media de 64,4 años tras un tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico de 10,9 años.

La proporción de casos de EP genética era baja, de un 14,9%.

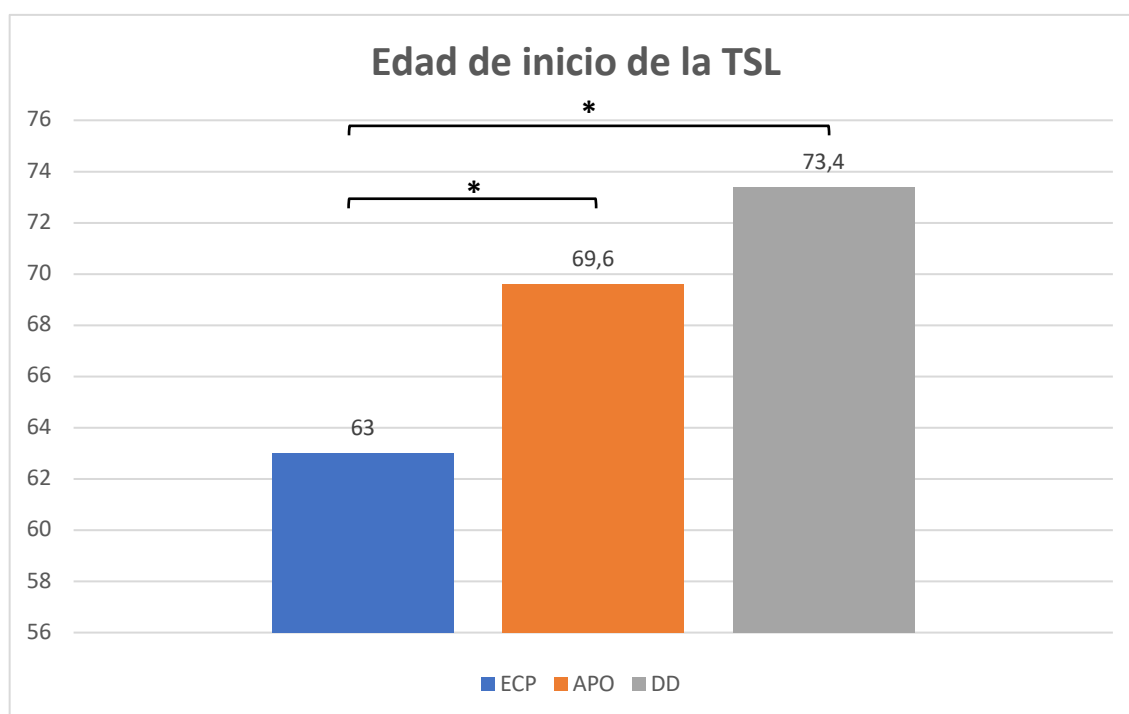
La TSL más empleada fue la ECP (31 pacientes, 46%), seguida de la APO (20 pacientes, 30%) y de la DD (16 pacientes, 24%). (**Figura 1**)

**Figura 1.** Frecuencia de uso de las diferentes TSL



Se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad de inicio de la EP y la edad de inicio de la terapia entre las tres TSL, siendo más jóvenes los pacientes sometidos a ECP que los que recibieron terapia con APO o DD ( $p < 0,001$ ) (**Figura 2**). Sin embargo, el tiempo medio desde el diagnóstico hasta el inicio de la TSL fue similar en los tres grupos (10,9 años,  $p = 0,6$ ).

**Figura 2.** Edad media de inicio de la TSL según tipo de terapia



\*  $p < 0,005$

### 7.1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En relación a las complicaciones motoras y no motoras que presentaban los pacientes, un 97% experimentaba deterioro fin de dosis, un 92,2% presentaba fluctuaciones no motoras, un 85,9% discinesias, un 66,7% síntomas motores nocturnos y un 14% presentaba bloqueos en fase ON. Además, en el 13,4% (9 pacientes) ya había sido sometido a otras TSL con anterioridad. La media de horas en OFF al día era de 5,8 horas, sin diferencias entre las tres terapias.

Al analizar la proporción de estas complicaciones en los distintos grupos de TSL elegida solo se han encontrado diferencias significativas en las discinesias (significativamente mayores en el grupo ECP,  $p = 0,02$ ) y en los bloqueos en ON (significativamente menores en el grupo ECP y APO frente a DD,  $p < 0,001$ ).

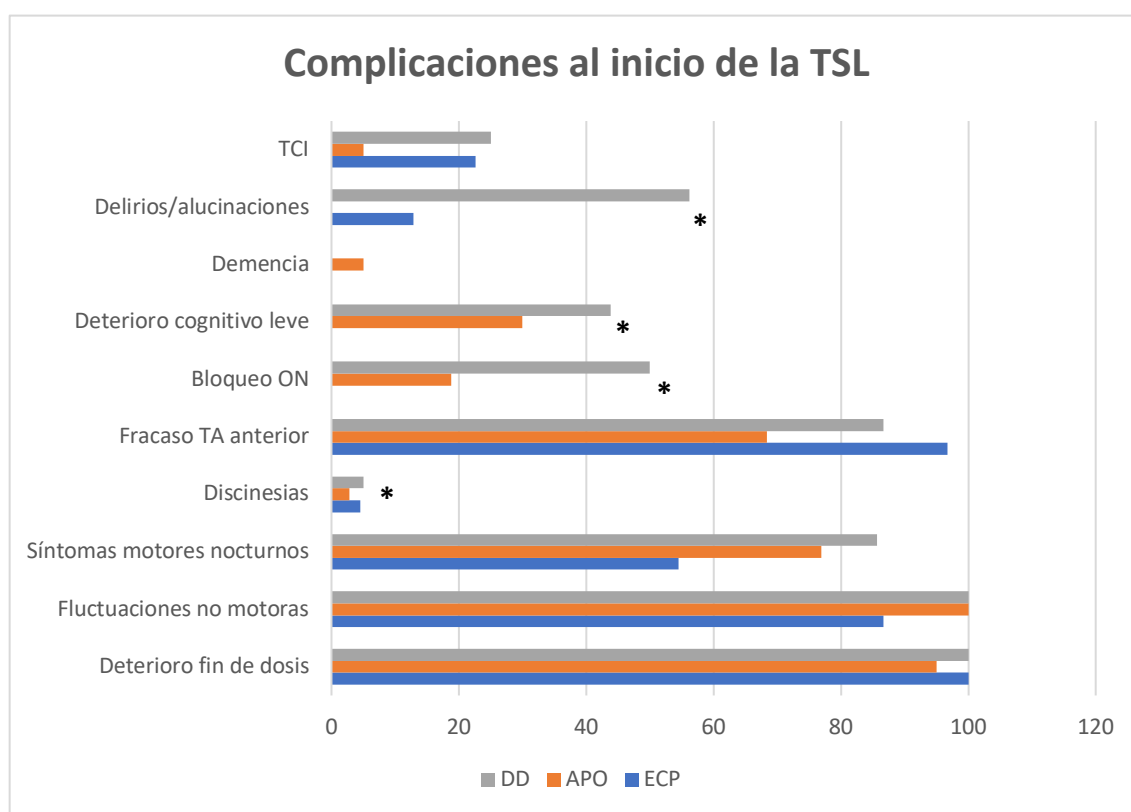
La comparativa de las características clínicas de los pacientes según la TSL indicada se resumen en la **Tabla 2** y **Figura 3**.

En el momento de la indicación de la TSL un 19,4% de los pacientes presentaba deterioro cognitivo leve, mientras que solo un 1,5% padecían demencia. Un 19,4% sufrían delirios y/o alucinaciones y un 17,9% presentaba un trastorno de control de impulsos (TCI).

Ningún paciente sometido a ECP presentaba deterioro cognitivo leve en el momento de la indicación, mientras que estaba presente en el 30% del grupo APO y en el 43,8% del grupo DD ( $p = 0,03$ ).

También se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes con alucinaciones y/o delirios, no estando presentes en ninguno de los pacientes usuarios de APO y apareciendo en el 12,9% y 56,2% de los pacientes de los grupos de ECP y DD, respectivamente ( $p < 0,001$ ).

**Figura 3.** Complicaciones motoras y no motoras antes del inicio de la TSL según terapia



\*  $p < 0,005$

La mayoría de los pacientes, el 83,6%, eran candidatos a más de una TSL y en el 97% de los casos fue elegida por el paciente. Sin embargo, en el grupo DD solo un 31,2% de los pacientes era candidato a más de una TSL, frente al 100% de los grupos ECP y APO ( $p < 0,001$ ).

La gran mayoría de los sujetos contaba con un buen apoyo por parte de un cuidador, concretamente en el 94% de los casos.

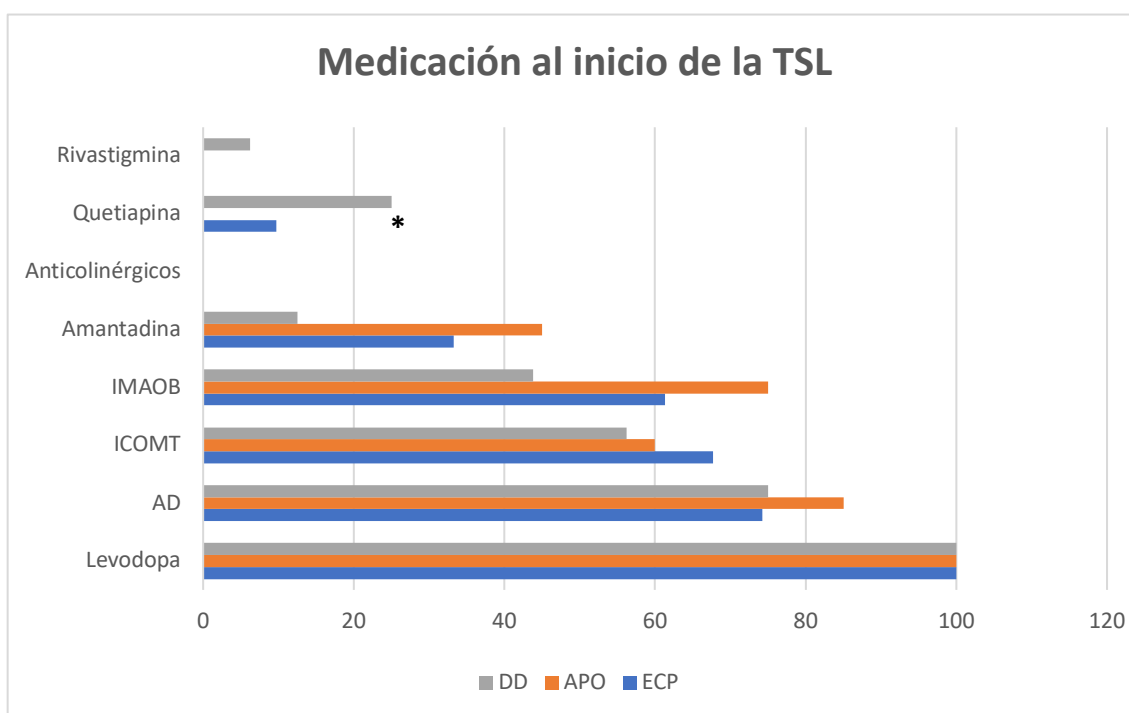
### 7.1.3. TRATAMIENTO

Todos los pacientes recibían tratamiento con levodopa en el momento de la indicación de la TSL. El 77,6% tomaban algún AD, el 62,7% algún ICOMT, el 61,2% algún IMAOB y el

31,8% Amantadina. Ninguno de los anteriores recibía tratamiento con anticolinérgicos en el momento de la indicación, y el 10,4% y 1,5% tomaban de Quetiapina y Rivastigmina, respectivamente. La dosis equivalente de levodopa diaria (LDED) media era 1271 mg, no existiendo diferencias significativas entre las diferentes TSL. La comparación del uso de fármacos previo a la TSL se resume en la **figura 4**.

El uso de Quetiapina fue más frecuente en el grupo DD que en los grupos ECP y APO (25% frente a 9,7% y 0% respectivamente,  $p = 0,05$ ). No se observaron diferencias significativas en el uso del resto de fármacos.

**Figura 4.** Frecuencia de uso de fármacos previa según TSL indicada



\*  $p < 0,005$

## 7.2. SEGUIMIENTO Y COMPLICACIONES DURANTE EL USO DE LA TSL

Los datos del seguimiento y mantenimiento de las TSL se recogen en la **tabla 3**.

**Tabla 3.** Datos de uso de las TSL durante el seguimiento

	Todos (n= 67)	ECP (n= 31)	APO (n= 20)	DD (n= 16)	P
Tiempo de uso TSL, meses, media (DE)	37,2 (40,5)	40,0 (2,3)	25,6 (43,0)	32,9 (33,4)	0,9
Retirada TSL, %	23,9	0	60,0	25,0	<0,001

Uso de segunda TSL posteriormente, %	17,9	12,9	40,0	0	<b>0,005</b>
Tiempo hasta segunda terapia, meses, media (DE)	39,6 (78,9)	38,8 (31,1)	40,0 (88,7)	-	0,98
Uso simultáneo de dos TSL, %	7,5	6,5	10,0	6,2	0,9

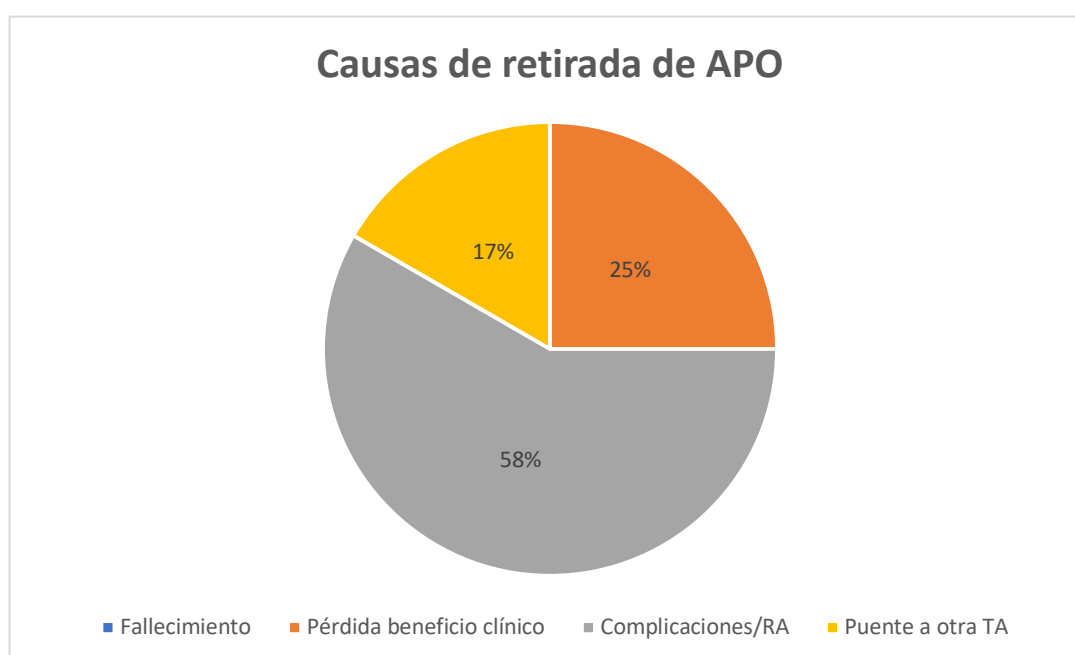
### 7.2.1. MANTENIMIENTO, COMPLICACIONES Y SUSPENSIÓN

El tiempo medio de uso de las TSL fue de 3 años (37,2 meses), sin diferencias significativas en función de la terapia. Sin embargo, la tasa de retirada (media 23,9%) fue mayor en el grupo de APO (60%) que en el de DD (25%) o ECP (0%) ( $p < 0,001$ ).

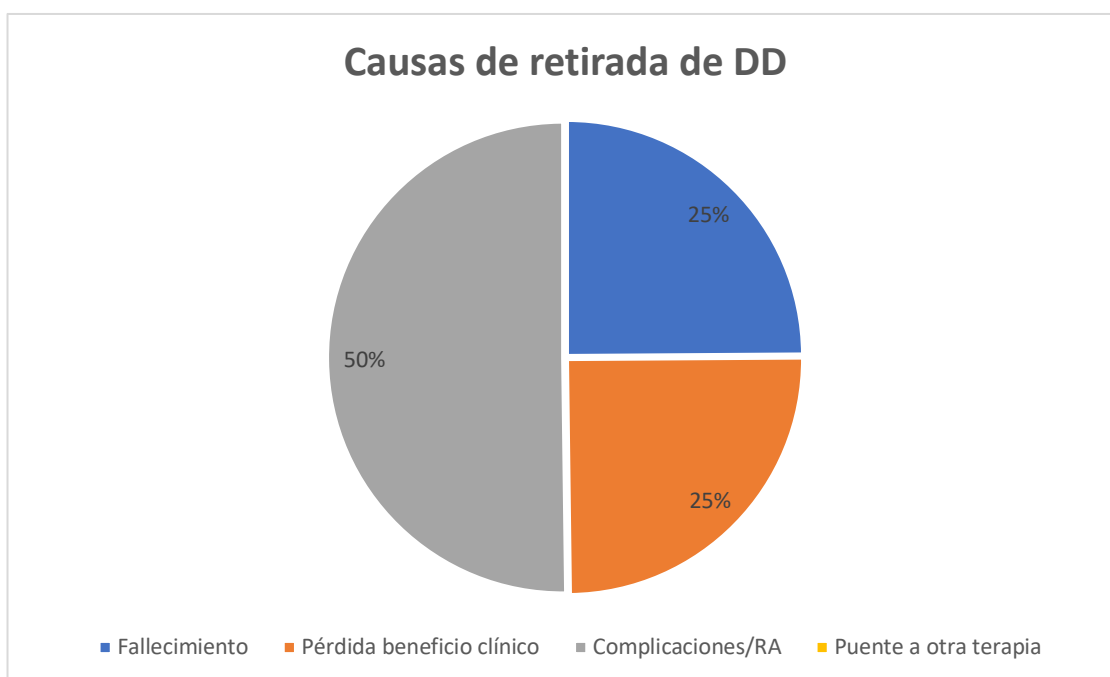
Tanto en el grupo de APO como el de DD las complicaciones derivadas de la TSL fueron la principal causa que motivó la suspensión de la misma, concretamente en el 35% y 12,5% de los pacientes respectivamente (**Figuras 5 y 6**). En ambos grupos se observó pérdida de beneficio clínico (15% en APO y 6,2% en DD), sin embargo solo se observó fallecimiento como motivo de discontinuación de la TSL en un paciente del grupo de DD (6,2%).

En un 10% de los pacientes del grupo APO se indicó este tipo de TSL como terapia puente hasta poder realizar otro tipo de intervención, suspendiéndose posteriormente.

**Figura 5.** Causas de retirada de la terapia con APO

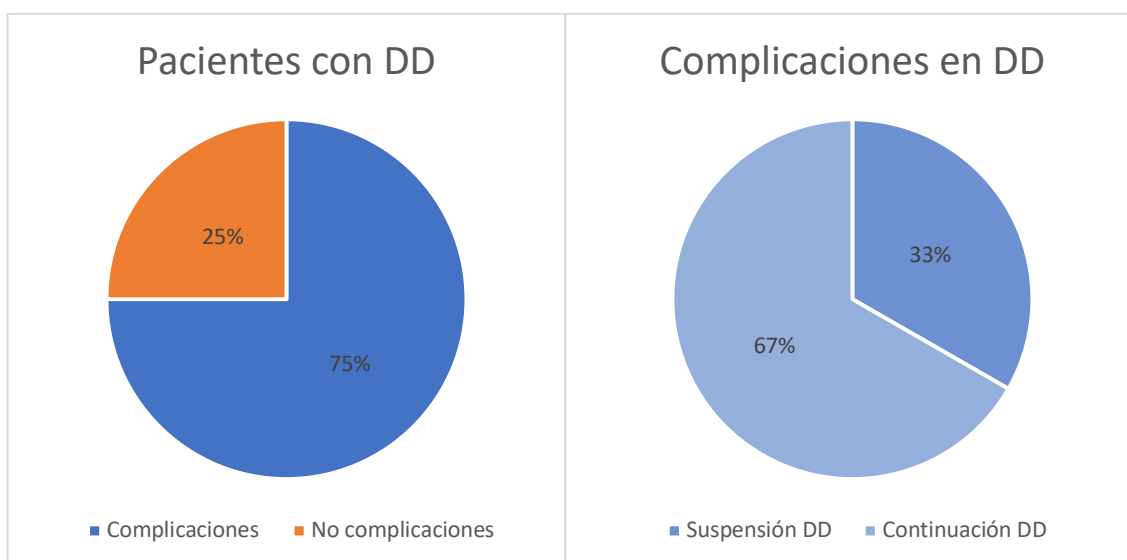


**Figura 6. Causas de retirada de la terapia con DD**



En el grupo de DD se han recogido datos acerca de las complicaciones derivadas del procedimiento aunque no motivaran la suspensión del mismo. El 75% de los pacientes sometidos a esta terapia sufrieron complicaciones, continuándose aun así con la TSL en el 66,7% de estos casos (**Figura 7**). Dentro de este grupo compuesto por 8 pacientes se produjeron problemas con la sonda interna (migración, expulsión, desplazamiento, obstrucción) en 3 pacientes (37,5%), complicaciones derivadas de la intervención (neumoperitoneo, invaginación intestinal, granulomas en estoma) en 3 pacientes (37,5%), fallo del dispositivo en 1 paciente (12,5%) y efectos secundarios (pérdida de peso y dificultad para comer) en 1 paciente (12,5%).

**Figura 7. Complicaciones de los pacientes en tratamiento con DD**



### **7.2.2. NECESIDAD DE SEGUNDA TA**

El 17,9% de los pacientes tuvieron que recurrir a una segunda TSL para poder mejorar el control de la EP, usándola de forma simultánea con la primera TSL en el 7,5% de los casos. La terapia que con mayor frecuencia se siguió de otra terapia fue la APO, en el 40% de los casos, mientras que solo el 12,9% de los casos de ECP y ninguno de los de DD usaron otra terapia posteriormente ( $p= 0,005$ ). En los casos en los que se utilizó una segunda TSL transcurrieron una media de 39,6 meses desde el inicio de la primera.



## 8. DISCUSIÓN

En este estudio se han analizado un gran número de pacientes con EP avanzada sometidos a TSL en el HUMV. Los datos obtenidos de dicho análisis se van a comparar con guías clínicas del manejo de EP y con estudios similares.

La población a estudio es de edad avanzada, con una edad media de 67,5 años habiéndose sometido a la TSL a la edad media de 64,4 años. En otros estudios la edad media de los participantes es similar a la encontrada en esta muestra, siendo de 65,1 años en un estudio realizado con 125 pacientes (20) y de 62,3 años en otro estudio sobre 173 pacientes. (19)

Como era esperable, los pacientes sometidos a ECP son más jóvenes (63 años) que los sometidos a los otros dos tipos de terapias (69,6 años APO, 73,4 años DD). También debutaron antes con la EP y se sometieron a la TSL antes.

Esto es debido a que a la hora de indicar la ECP como TSL existen unos criterios marcados de exclusión, al contrario que con la APO y DD. En varios estudios (8, 14, 15, 21) se especifica que los pacientes mayores de 70 años no deberían ser considerados para el tratamiento quirúrgico de la EP debido a que puede plantear un aumento de riesgos y disminución de los beneficios. No obstante esta diferencia significativa de edad entre los 3 tipos de TSL no existe en otros estudios como el de Dafsari et al. (19), ya que la media de edad de los pacientes sometidos a APO y DD es mucho menor, de 61,6 años y 65,4 respectivamente, asemejándose más a la de los pacientes sometidos a ECP.

Además, el estudio realizado por Mehta et al. (22) no avala la hipótesis de que la ECP deba estar contraindicada en mayores de 70 años, incluyendo en su estudio un 25% de pacientes mayores de esta edad. No se observaron diferencias significativas con la población menor de 70 años en la frecuencia de efectos adversos y el beneficio obtenido de la ECP.

El fallo en el control de las fluctuaciones motoras con el mejor tratamiento médico es un indicador de progresión de la enfermedad y necesidad de uso de otras terapias, desarrollándose hasta en el 70% de los pacientes con EP 9 años tras el inicio de la terapia dopaminérgica (8). En este estudio no existen diferencias significativas entre las TSL en relación con el tiempo de evolución desde que se diagnostica la enfermedad hasta que se inicia dicha terapia (media de 10,9 años).

En el estudio realizado por Dafsari et al. (19) la duración media de la enfermedad es similar (12,1 años), pero sí que se evidencia un tiempo de evolución de la EP significativamente menor en los pacientes sometidos a ECP (10,7 años) que en los sometidos a APO y DD (13,5 años y 14,6 años respectivamente). De forma similar, la edad media de duración de la enfermedad en el estudio observacional comparativo entre la APO y DD llevado a cabo por Martinez-Martin et al. (23) es de 14 años en el caso de la APO y de 16,1 años en el de la DD.

No obstante, en un seguimiento de pacientes sometidos a ECP y APO realizado en 2006 (24) la evolución de la EP es mayor en los pacientes con ECP (12 años) que en los que usan APO (10 años) en el momento de la indicación de la TSL.

El aparente menor tiempo de evolución de la EP en los pacientes con ECP descrito en algunos estudios, puede explicarse gracias a la existencia de restricciones para el uso de

dicha terapia en personas mayores de 70 años. Por otro lado, no se aprecian diferencias significativas en la muestra del HUMV e incluso en otros estudios se describe una mayor duración de la enfermedad en la muestra de ECP. Por consiguiente, parece que hay bastante variabilidad en este parámetro, no pudiéndose establecer una relación contundente entre los años de evolución de la enfermedad y el tipo de TSL elegida.

La TSL más utilizada por los pacientes del HUMV es la ECP (46%), seguida de la APO (30%) y la DD (24%). Esto puede deberse a los beneficios de esta primera terapia y a la preferencia por parte de los pacientes.

Una característica a favor de la indicación de la ECP como TSL es la presencia de beneficios a largo plazo, describiéndose hasta los 10 años en un estudio realizado por Limousin et al. (25) aunque con disminución progresiva de los mismos. Además, la proporción de discontinuación es mucho mayor en las otras dos TSL: en un seguimiento realizado en 2017 con 230 pacientes con APO (26) se observó que el 50% suspendieron la terapia a los 15 meses; en un estudio sobre la eficacia y seguridad de la DD llevado a cabo con 262 pacientes (27) el 34% de los integrantes abandonaron el tratamiento tras una media de 4,1 años.

En esta muestra no se puede analizar la persistencia de los beneficios clínicos de la ECP tras 10 años, ya que cuando se lleva a cabo el estudio la mayor duración del tratamiento registrada es de 6,1 años, sin darse ningún caso de abandono. En referencia a la discontinuación de las otras TSL, el 60% de los pacientes suspendió la APO tras una media de 5,3 meses con el tratamiento, y el 25% de los sujetos con DD abandonó la terapia tras una media de 3,5 años.

Así mismo, los pacientes generalmente prefieren la ECP a la APO o DD porque al usar las dos últimas terapias es necesario un apoyo de un cuidador y manejar y llevar de forma casi continua un dispositivo externo, más grande y pesado en el caso de la DD.

En el momento de la indicación de la TSL en los pacientes del HUMV, la mayoría reportaba como complicaciones la presencia de deterioro fin de dosis, discinesias y fluctuaciones no motoras (presentes en el 97%, 85,9% y 92,2% respectivamente). En un estudio realizado en 2021 por Ávila et al. los principales motivos para iniciar el tratamiento con TSL fueron la discapacidad en off (83,1%), las discinesias (76,9%) y el impacto del tiempo en off (75,4%) (28). Además, Fabbri et al. (8) concluyen en su estudio que las fluctuaciones motoras por el fin de dosis son una de las mayores causas de discapacidad en pacientes con EP.

Como se ha mencionado anteriormente, se han evidenciado diferencias significativas en cuanto a la proporción de discinesias en los pacientes dependiendo del tipo de TSL, siendo más prevalentes en los sometidos a ECP. Esto se debe a que es la única de las tres terapias avanzadas que no utiliza medicación dopaminérgica por otra vía de administración, sino que emplea electrodos. Esto permite reducir drásticamente la dosis diaria de levodopa administrada a estos pacientes, disminuyendo consecuentemente las discinesias, que son un efecto adverso muy frecuente de estos medicamentos. Tras la implantación de la ECP en los pacientes del estudio de Dafsari et al. (19) se demostró una reducción significativa del 52% en la LDED, manteniéndose estable en las otras dos TSL. En otro estudio realizado por Kleiner et al. (29) se objetivó una reducción del 55-9% en la LDED, con una disminución del 69,1% de las discinesias en los pacientes con ECP.

La otra discrepancia referente a los síntomas motores entre las TSL es la prevalencia de los bloqueos en ON. Como cabía esperar, ningún paciente con este síntoma ha sido sometido a ECP, ya que se considera una contraindicación. Esto es debido a que se ha descrito empeoramiento a largo plazo de los síntomas axiales (trastornos de la marcha, caídas, bloqueos) en los pacientes sometidos a ECP tras una mejoría inicial de los mismos, sobre todo en los pacientes mayores de 70 años y con problemas axiales previos a la cirugía (10, 14). De la misma forma, en el estudio de Dijk et al. (15) contemplan como contraindicación para la ECP la inestabilidad postural, que es un síntoma axial.

La media de horas en OFF de los integrantes del estudio es de 5,8 horas, coincidiendo con la media observada en el estudio realizado por Szász en 2019 (20). De la misma forma, en una encuesta realizada a más de 3000 pacientes americanos se observó que más del 20% tenían periodos OFF durante más de 4 horas al día (30).

Aunque no se han objetivado una variabilidad significativa en las horas en OFF diarias dependiendo de la TSL empleada en los pacientes del HUMV, en el estudio realizado por Fabbri et al. (8) al analizar los resultados tras las intervenciones se demostró una mayor reducción de las horas en OFF en los pacientes sometidos a ECP, seguidos de los tratados con DD. La terapia con APO, aunque también logró la disminución de esta variable, tuvo un efecto de menor magnitud. Al no existir diferencias significativas entre las horas en OFF de los pacientes del HUMV parece ser que esta variable no se tiene en consideración a la hora de decantarse por un tipo específico de TSL.

En el 13,4% de los pacientes se propuso el uso de la TSL tras el fracaso de otra TSL anterior. Aunque las diferencias entre los distintos grupos no sean significativas, se observa una mayor proporción de estos pacientes en el grupo de DD (25%), seguido de la ECP (12,9%) y APO (5%). Esto se debe a que generalmente se indica la DD en pacientes con enfermedad avanzada cuando ya han fracasado las otras terapias, ya que no tiene contraindicaciones en cuanto a la edad ni deterioro cognitivo moderado del paciente y porque su implantación requiere la movilización de más recursos (intervención, enfermería especializada, educación del paciente y familiares o cuidador).

Al describir el perfil de pacientes sometidos a DD, Kulisevsky et al. (14) hablan de la posible indicación de dicha terapia en “grupos especiales”, refiriéndose con este término a los pacientes con contraindicación para la ECP o APO, entre otras cosas. En el HUMV parecen seguir la misma indicación, ya que solo un 31,2% de los pacientes con DD eran candidatos a más de una terapia, por lo que parece que esta intervención se emplea principalmente en pacientes de edad avanzada, alta prevalencia de complicaciones y/o que ya no son candidatos a otras TSL por esos motivos.

Como era esperable, la proporción de pacientes con deterioro cognitivo leve es pequeña (19,4%) y casi no hay pacientes con demencia (1 paciente, 1,5 %). Esto es debido a que en el caso del deterioro cognitivo leve, aunque no contraindica la utilización de TSL (15), hay que emplearlas o indicarlas con precaución. (10, 14)

Se observa un aumento significativo de los pacientes usuarios de DD con deterioro cognitivo leve con respecto a los otros dos grupos. Esta diferencia es debida a que este grupo tiene una mayor edad media y, como se ha comentado anteriormente, esta

terapia muchas veces está indicada cuando la APO y/o la ECP no son una opción, por lo que muchos son pacientes con una EP bastante más avanzada en comparación. Así mismo, en el estudio de Dafasari et al (19) al analizar las variables de “estado de ánimo/cognición” y “atención/memoria” dentro de la escala NMSS para síntomas no motores se evidencia que los pacientes con ECP tienen puntuaciones significativamente menores que los pacientes con APO y DD, encontrándose en los pacientes de este último grupo las puntuaciones más altas.

Aunque la demencia solo es una contraindicación absoluta en el caso de la ECP (10, 14, 15) se observa que solo un paciente del estudio la padece, que pertenece al grupo de DD. Esto es porque para el resto de TSL la demencia es una contraindicación relativa (15), por lo que, aunque se podrían emplear en estos pacientes, en casos seleccionados, muchas veces se prefiere no hacerlo.

La prevalencia de delirios y alucinaciones y de TCI también es pequeña (19,4% y 17,9% respectivamente) en los pacientes del estudio. Respecto a los delirios y alucinaciones, se sabe que pueden ser efectos secundarios del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, por lo que presentan una contraindicación relativa para la indicación de la APO (15). Por ello ninguno de los pacientes perteneciente a este grupo padeció dichos síntomas previamente a la indicación de esta TSL, sí estando presentes en el grupo de ECP (12,9%) y DD (56,2%). Cuando estos delirios y alucinaciones se dan en el contexto de una psicosis, no como efectos adversos medicamentosos, las tres terapias están contraindicadas hasta la resolución del cuadro (8, 15).

El TCI también es un posible efecto secundario de los agonistas dopaminérgicos, habiéndose descrito un aumento del riesgo de padecerlo entre 2 a 3,3 veces en los pacientes tratados con estos fármacos (22). Por lo tanto su presencia contraindica de forma relativa la indicación de APO (15). Aunque no se aprecian diferencias significativas entre los grupos en los pacientes del HUMV, la proporción de TCI en los usuarios de APO (5%) es menor que la encontrada en los usuarios de ECP (22,6%) y DD (25%).

Existen pocas diferencias en cuanto a la medicación en los integrantes del estudio. Como era de esperar todos los sujetos incluidos estaban tomando levodopa en el momento de la indicación de la TSL, ya que es la base de la terapia en esta enfermedad.

Los pacientes del HUMV reciben una LDED media diaria de 1271, sin diferencias significativas entre las TSL, lo que se asemeja a los valores encontrados en otros estudios.

En un estudio observacional realizado con 173 pacientes con diferentes TSL (19) se obtuvieron unos valores de LDED medios de 1152,3 en los pacientes con ECP, 1390,2 en DD y 1197,9 APO sin encontrarse tampoco diferencias significativas entre ellos.

En el estudio de Szász et al. (20) la dosis diaria media de levodopa recibida por los pacientes derivados a centros especializados para la evaluación de estas opciones terapéuticas es de 753,8 mg, y además tienen complicaciones motoras importantes.

La única diferencia significativa relacionada con el tratamiento entre los grupos de TSL era que ningún paciente con APO tomaba Quetiapina. Este fármaco se emplea en los pacientes con EP para tratar las psicosis y alucinaciones derivadas de la enfermedad; es

por esto que los pacientes tratados con Quetiapina no serían inicialmente buenos candidatos para la APO al ser las alucinaciones y delirios contraindicaciones relativas para esta TSL (14, 15) ya que pueden verse agravados.

Tras la instauración de la TSL, la mayoría de los pacientes continua con la terapia (76,1%).

Cabe destacar que ninguno de los usuarios de ECP abandona la terapia, siendo la duración máxima de esta terapia de 6,1 años en esta muestra. Esto puede deberse a que se ha descrito que los beneficios a largo plazo de esta terapia se mantienen más o menos estables hasta 10 años (25) y a que al necesitar de cirugía compleja para su implantación, su discontinuación es más costosa. Además, en el caso de no conseguir un control completo de la sintomatología con la ECP se puede añadir otra TSL adyuvante, estrategia que siguen 3 pacientes del estudio, sin necesidad de suspender la primera.

Por otro lado, la mayoría de los pacientes con APO (60%) terminan abandonando la terapia, siendo la primera causa las complicaciones, seguidas de la pérdida de beneficio clínico. Además, es la única de las tres TSL que se ha empleado en el HUMV como terapia puente a la espera de otra TSL, debido a que es la más fácil de iniciar y suspender al no requerir ningún proceso quirúrgico.

Al igual que en este estudio, los pacientes con APO también presentan la mayor frecuencia de reacciones adversas (84,4%) en el estudio realizado por Dafsari et al. (19), comparado con los pacientes con ECP (74,3%) y DD (79,5%).

De los 12 pacientes que suspendieron la terapia con APO, 7 (58,3%) comienzan con una segunda terapia posteriormente.

Por último, un 25% de los pacientes sometidos a DD deciden suspender la terapia. Este es el único grupo en el que se da el fallecimiento del paciente como causa de discontinuación (1 paciente, 6,2%), tras 10 años de terapia y 24 años de evolución de la EP. La causa del fallecimiento no está relacionada con la EP ni la TSL (neumonía por SARS-Cov2, insuficiencia respiratoria). Al igual que en el grupo de APO, las reacciones adversas son la principal causa de discontinuación (12,5%).

En una revisión de 4 estudios acerca de la seguridad de la DD realizado en 2015 (31) se observó que el 17% de los pacientes abandonó la terapia debido a efectos adversos, resultados similares a los obtenidos en el HUMV. En este estudio se dieron 34 fallecimientos entre los integrantes (8,3%), solo considerándose dos de ellas como “posiblemente relacionadas” con la terapia avanzada.

Una diferencia importante con el grupo de APO es que, tras la discontinuación, ningún paciente ex portador de DD comienza con una segunda TSL. Al tratarse del conjunto de pacientes con mayor edad media y mayor proporción de deterioro cognitivo y delirios/alucinaciones, es esperable que muchos no cumplan con los requisitos necesarios para poder someterse a las otras dos terapias avanzadas. Así mismo, muchos de estos pacientes (25%) ya han empleado en el pasado otra TSL y ha fracasado en el control de los síntomas. Es por esto que es el único grupo en el que hay pacientes que no han podido elegir el tipo de TSL (el 12,5% de los pacientes no ha podido elegir entre

las tres), ya que debido a las contraindicaciones o fracaso terapéutico la DD era la última opción disponible.

En los pacientes sometidos a DD se han descrito también las complicaciones acontecidas que no motivaron la suspensión de la terapia. De los 12 pacientes que sufrieron complicaciones (75%), 11 tuvieron efectos adversos relacionados con la intervención o el dispositivo (91,7%). Estos resultados concuerdan con la proporción de reacciones adversas observados en otros estudios.

Lang et al. (31) describen efectos adversos relacionados con el procedimiento y/o el dispositivo en el 76% de los usuarios de DD. En otro estudio realizado por Nyholm et al. (32) el 69% de los pacientes padecieron efectos adversos relacionados con el dispositivo de dispensación.

## 9. CONCLUSIONES

1. En el periodo 2007-2020 se han llevado a cabo 67 procedimientos de TSL en pacientes con EP avanzada, siendo la ECP el procedimiento más frecuente (46%), seguido por la APO (30%) y por la Duodopa (24%).
2. Los pacientes tenían 67 años de edad media, 11 años de evolución de la enfermedad y 6 horas al día en situación de OFF.
3. Los pacientes seleccionados para la ECP eran más jóvenes y no tenían bloqueos en ON ni deterioro cognitivo.
4. Los pacientes seleccionados a APO tenían menos tasa de discinesias y ausencia de manifestaciones psicóticas o tratamiento con Quetiapina.
5. Los pacientes seleccionados para Duodopa eran mayores, tenían mayor tasa de bloqueos en ON, mayor frecuencia de deterioro cognitivo y de uso de antipsicóticos y en su mayoría no eran candidatos a ninguna de las otras terapias.
6. El tiempo medio de uso de las terapias fue de 3 años.
7. Uno de cada cuatro pacientes retira el tratamiento, siendo la tasa de abandono del 60% en el grupo Apomorfina y del 25% en el grupo Duodopa. Ningún paciente retiró la ECP.
8. La causa principal de la retirada de la APO fueron las complicaciones del tratamiento. En un 10% de los casos se utilizó como puente hasta la ECP.
9. Un 75% de los pacientes tratados con Duodopa sufrieron complicaciones, pero solo motivaron la retirada en uno de cada tres casos.
10. Casi uno de cada 5 pacientes necesitó dos TSL diferentes, de manera simultánea en el 7,5% de los casos, siendo la combinación más frecuente ECP + APO.
11. En líneas generales, los resultados de esta serie son comparables a otras de la literatura y a las recomendaciones de las guías clínicas y opiniones de expertos.

## **10. AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar me gustaría agradecer a Jon Infante y María Sierra, directores de este trabajo, toda su ayuda, tiempo e implicación. Su guía y conocimientos han sido fundamentales para la realización de este trabajo.

Gracias a mis padres, Carlota y Alberto, y mis hermanos, Julián y Lucas. Por apoyarme y ser un pilar imprescindible. Sin vosotros no hubiera podido llegar hasta donde estoy ahora, el mérito es tanto mío como vuestro.

Por último, gracias a mis amigos por acompañarme en este largo camino y creer en mí. Por estar ahí tanto en las celebraciones como en los momentos más bajos, habéis hecho que todo esto sea mucho más fácil.



## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's Disease: Mechanisms and Models. *Neuron*. 2003;39(6):889–909.
2. Gómez Esteban J, Minguez-Castellanos A, Berganzo K, et al. Enfermedades caracterizadas por trastornos del movimiento. En: Zarranz JJ editor. *Neurología*. 6a ed. Barcelona: Elsevier España; 2018. p. 413-166.
3. Martínez-Fernández R, Gasca-Salas C, Sánchez-Ferro A, Obeso JA. Actualización en la Enfermedad de Parkinson. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2016;27(3):363–79.
4. García-Porrero JA, Hurlé González JM. Ganglios basales: estructura, conexiones y significación funcional. En: García-Porrero JA, Hurlé González JM. *Neuroanatomía Humana*. Madrid: Editorias Médica Panamericana; 2015. p. 161-171.
5. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's Disease. *J Neurochem*. 2016; 139(S1):318-24.
6. Morales-Briceño H, Cervantes-Arriaga A, Rodríguez-Violante M. Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson. *Gac Med Mex [Internet]*. 2011;147(1):22–32.
7. Radhakrishnan DM, Goyal V. Parkinson's disease: a review. *Neurol India*. 2018;66(7):26–35.
8. Fabbri M, Rosa MM, Ferreira JJ. Adjunctive Therapies in Parkinson's Disease: How to Choose the Best Treatment Strategy Approach. *Drugs Aging*. 2018;35(12):1041–54.
9. Titova N, Martinez-Martín P, Katunina E, Chaudhuri KR. Advanced Parkinson's or "complex phase" Parkinson's disease? Re-evaluation is needed. *J Neural Transm*. 2017;124(12):1529–37.
10. Alonso Cánovas A, Arbizu Lostao J, Ares Pensado B, Avilés Olmos I. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. 2019. 179–198 p.
11. Luquin M-R, Kulisevsky Bojarski J, Martinez-Martín P, Mir Rivera P, Tolosa Sarró E. Consensus on the Definition of Advanced Parkinson's Disease: A Neurologists-Based Delphi Study (CEPA Study). *Park Dis*. 2017;2017.
12. Lerche S, Heinzel S, Alves GW, Barone P, Behnke S. Aiming for Study Comparability in Parkinson's Disease: Proposal for a Modular Set of Biomarker Assessments to be Used in Longitudinal Studies. *Front Aging Neurosci*.

2016;8(121).

13. Antonini A, Schmidt P, Odin P, Kleinman L, Skalicky A, Sail K, et al. Development of a Clinician-reported Screening Tool to Identify Patients with Parkinson's disease inadequately controlled on oral medications. *Mov Disord* [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 23];32(2). Available from: <https://www.mdsabstracts.org/abstract/development-of-a-clinician-reported-screening-tool-to-identify-patients-with-parkinsons-disease-inadequately-controlled-on-oral-medications/>
14. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo J., Burguera JA, Carrillo F, Castro A, et al. Enfermedad de Parkinson avanzada. Características clínicas y tratamiento. Parte II. *Neurología*. 2013;28(9):558–83.
15. Dijk JM, Espay AJ, Katzenschlager R, de Bie RMA. The Choice Between Advanced Therapies for Parkinson's Disease Patients: Why, What, and When? *J Park Dis*. 2020;10(S1):S65–73.
16. Malek N. Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurol India*. 2019;67(4):968–78.
17. Chiken S, Nambu A. Mechanism of Deep Brain Stimulation. Inhibition, Excitation or Disruption? *Neurosci*. 2015;22(3):313–22.
18. Olivola E, Fasano A, Varanese S, Lena F, Santilli M, Femiano C, et al. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in Parkinson's disease: causes of discontinuation and subsequent treatment strategies. *Neurol Sci*. 2019;40(9):1917–23.
19. Dafsari HS, Martinez-Martin P, Rizos A, Trost M, Ghilardi MGDS, Reddy P. EuroInf 2: Subthalamic stimulation, apomorphine, and levodopa infusion in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019;34(3):353–65.
20. Szász JA, Constantin VA, Orbán-Kis K, Rácz A, Bancu LA, Georgescu D, et al. Profile Of Patients With Advanced Parkinson's disease Suitable For Device-Aided Therapies: Restrospective Data Of A Large Cohort Of Romanian Patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15(3187–3195).
21. Antonini A, Stoessl AJ, Kleinman LS, Skalicky AM, Marshall TS, Sail KR, et al. Developing consensus among movement disorder specialists on clinical indicators for identification and management of advanced Parkinson's disease: a multi-country Delphi-panel approach. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(12):2063–73.
22. Mehta SH, Sethi KD. Bilateral deep brain stimulation versus best medical therapy for patients with advanced Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2009;9(4):266–7.

23. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P. EuroInf: A Multicenter Comparative Observational Study of Apomorphine and Levodopa Infusion in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 2015;30(4):510–6.
24. Gaspari D De, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, et al. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(4):450–3.
25. Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(4):234–42.
26. Sesar Á, Fernández-Pajarín G, Ares B, Rivas MT, Castro A. Continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease: 10-year experience with 230 patients. *J Neurol*. 2017;264(946–954).
27. Fernandez HH, Boyd JT, Fung VSC, Lew MF, Rodriguez RL, Slevin JT. Long-term safety and efficacy of levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018;33(6):928–36.
28. Ávila A, Pastor P, Planellas L, Gil-Villar MP, Hernández-Vara J, Fernández-Dorado A. Estudio DISCREPA: tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada y utilización de terapias de segunda línea en Cataluña. *Neurología*. 2021;72(01):1–8.
29. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma MF, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: Summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord* [Internet]. 2006; Available from: <https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.20962>
30. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD. Impulse Control Disorders in Parkinson Disease A Cross-Sectional Study of 3090 Patients. *Arch Neurol*. 2010;67(5):589–95.
31. Lang AE, Rodriguez RL, Boyd JT, Chouinard S, Zadikoff C, Espay AJ. Integrated safety of levodopa-carbidopa intestinal gel from prospective clinical trials. *Mov Disord*. 2016;31(4):538–46.
32. Nyholm D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2006;6(10):1403–11. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737175.6.10.1403>